

УДК 51-73

Математическое описание процесса диффузии в пленке хитозана

© Г. Р. Карамутдинова¹, И. М. Губайдуллин², К. Ф. Коледина³,
Е. И. Кулиш⁴, А. К. Ильчибаева⁵

Аннотация. В работе решена обратная задача по нахождению коэффициента диффузии по генетическому алгоритму. Проведен вычислительный эксперимент с натурными данными для разных температур прокаливаний пленки хитозан с различным составом лекарственного вещества и сделаны физико-химические выводы

Ключевые слова: процесс диффузии, обратная задача, генетический алгоритм

1. Введение

Для полимерных пленок, применяемых при лечении кожных повреждений, необходимо в течении длительного времени поддерживать требуемый уровень лекарственного вещества (ЛВ) в крови или тканях пациента [1]-[7]. В условиях, когда процессами растворения или деструкции полимера можно пренебречь, основным механизмом высвобождения ЛВ из пленки является диффузия. В этом случае, основной проблемой становится экспериментальный подбор условий, обеспечивающий контролируемый и пролонгированный выход ЛВ из полимерной матрицы-носителя — процесс долгий, затратный и не всегда эффективный. Использование современных информационных технологий с разработкой математических моделей процессов диффузии, растворения и полимеризации позволяет частично или полностью решить вышеуказанные проблемы.

В данной работе приводятся предварительные результаты математической обработки экспериментальных данных, представленных в работах [8]-[10]. В качестве полимерной матрицы-носителя в этих работах был использован полимер природного происхождения — хитозан, на основе которого можно получать лекарственно наполненные, эластичные и прочные пленки, пригодные для лечения ожоговых или хирургических ран. В качестве ЛВ были использованы некоторые представители антибиотиков аминогликозидного (амикацин) и цефалоспоринового (цефазолин) ряда, активно используемые в лечении ожоговой травмы. Пленки на основе хитозана способствуют ускоренному заживлению повреждений кожи, подавляют рост микроорганизмов, хорошо сорбируют влагу (а значит, и раневый экссудат) а кроме этого, является биоразлагаемыми, что позволяет исключить крайне болезненную процедуру смены повязки [11].

¹ Аспирант лаборатории математической химии, Институт нефтехимии и катализа РАН, г. Уфа; grickraz89@mail.ru.

² Старший научный сотрудник лаборатории математической химии, Институт нефтехимии и катализа РАН, г. Уфа; irekmars@mail.ru.

³ Исполняющий обязанности научного сотрудника лаборатории математической химии, Институт нефтехимии и катализа РАН, г. Уфа; koledinakamila@mail.ru.

⁴ Профессор кафедры высокомолекулярных соединений и общей химической технологии, Башкирский государственный университет, г. Уфа; onlyalena@mail.ru.

⁵ Магистр кафедры химической кибернетики, Уфимский Государственный Нефтяной технический университет, г. Уфа

2. Разработка математических моделей

Как известно, для оптимального управления процессом необходимо знать закономерности поведения объекта от параметров системы, которые формулируются в виде систем математических уравнений — математической моделью процесса. Параметры модели определяются решением обратной задачи, т.е. перебором значений параметров по некоторым алгоритмам, чтобы функционал разности решений прямой задачи (определение переменных состояния объекта при известных параметрах) и наблюдаемых экспериментальных данных был достаточно малым [12]. В данной работе прямой задачей является определение концентрации остаточного содержания лекарственного вещества в плёнке во времени решением дифференциальных уравнений в частных производных.

Известно, что диффузией называется процесс перемещения массы вещества в пространстве вследствие тепловой миграции кинетических частиц [13]. Любые модели, которые описывают процесс диффузии, основываются на классическом уравнении теплопроводности. Для одномерной задачи этот закон формулирует пропорциональность градиента концентрации потоку диффундирующих частиц (I закон Фика) [14]:

$$\vec{j} = -D\vec{\nabla}c, \quad (2.1)$$

где D — коэффициент диффузии, характеризующий данную диффузионную систему Фика, $\text{м}^2/\text{с}$, $\vec{\nabla}c$ — градиент концентрации компонента, $\text{моль}/\text{м}$.

II закон Фика, который описывает зависимость концентрации от времени, вытекает из I закона при учете закона сохранения вещества:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \vec{\nabla}(D\vec{\nabla}c), \quad (2.2)$$

В одномерном случае:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x}\left(D\frac{\partial c}{\partial x}\right), \quad (2.3)$$

Если коэффициент диффузии не зависит от координаты и концентрации, то уравнение (2.3) можно упростить и оно примет вид:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\frac{\partial^2 c}{\partial x^2}, \quad (2.4)$$

Процессы нестационарной диффузии носят сложный характер. Математическое описание подобных процессов требует учета нелинейных нестационарных граничных условий, зависимостей коэффициента диффузии от концентрации, координаты и времени, наличия химических реакций лекарственного вещества с компонентами материала, взаимодействия ЛВ с различного вида дефектами структуры, сложных изотерм сорбции. Физические и химические процессы, сопровождающие диффузию ЛВ в пленке, приводят к нелинейным дифференциальным уравнениям, аналитическое решение которых принципиально невозможно. Поэтому актуальным представляется разработка простых и эффективных методов численного решения диффузионных уравнений, обеспечивающих не только возможность математического моделирования, но и решение обратной задачи — нахождение из экспериментальных данных коэффициента диффузии ЛВ.

Итак, уравнение диффузии представляется в виде (2.5) с граничными условиями и начальным распределением.

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}, 0 \leq x \leq l, \\ c(x, 0) = c_0, \\ c(0, t) = c(l, t) = 0, \\ c(x, t) - ? \end{cases} \quad (2.5)$$

Использование такого сочетания граничных и начальных условий подразумевает, что полимерная пленка, предварительно насыщенная ЛВ до равновесной концентрации, помещается в какую-то среду, где ее граница в момент начала процесса десорбции ($t=0$) мгновенно теряет ЛВ полностью — граничная концентрация полимера становится равной нулю и остается таковой на всем протяжении процесса десорбции.

Таким образом, поставлена прямая задача — при известном коэффициенте диффузии $D = \text{const}$ найти концентрации во всех точках x в момент времени t .

Учитывая, что в дальнейшем математическое описание процесса диффузии не всегда будет иметь аналитическое решение, в работе поставлена сеточная задача (2.6), которая решается методом прогонки.

$$\begin{cases} \frac{c_i^j - c_i^{j-1}}{\tau} = D \frac{c_{i-1}^j - 2c_i^j + c_{i+1}^j}{h^2}, i = 1..N - 1, j = 1..K \\ c_i^0 = c_0, i = 1..N - 1 \\ c_0^j = c_N^j = 0, j = 0..K \\ c_i^j - ?, i = 1..N - 1, j = 1..K \end{cases} \quad (2.6)$$

Универсального метода решения обратной задачи не существует. Ее решение чаще всего находят, перебирая по определенному алгоритму серию прямых задач и минимизируя выбранный критерий отклонения расчетных и экспериментальных данных [15]–[18].

$$F(\eta) = \min, \quad (2.7)$$

где η — разность (невязка) между экспериментальными и расчетными концентрациями ЛВ в пленке.

Большое значение при решении обратной задачи имеет правильный выбор вида функции $F(\eta)$. Методы математической статистики дают обоснованный вид этой функции только в том случае, когда известен закон распределения погрешности измерений. При нормальном законе распределения

$$F(\eta) = \sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^M (c_{ij}^P - c_{ij}^E)^2 \rightarrow \min, \quad (2.8)$$

где c_{ij}^E и c_{ij}^P — экспериментальные и расчетные значения концентраций ЛВ в пленке, L — количество точек эксперимента, M — количество точек разбиения пленки.

Таким образом, для получения решения обратной задачи необходимо найти решение целевой функции (2.8). Для этого использовался генетический алгоритм.

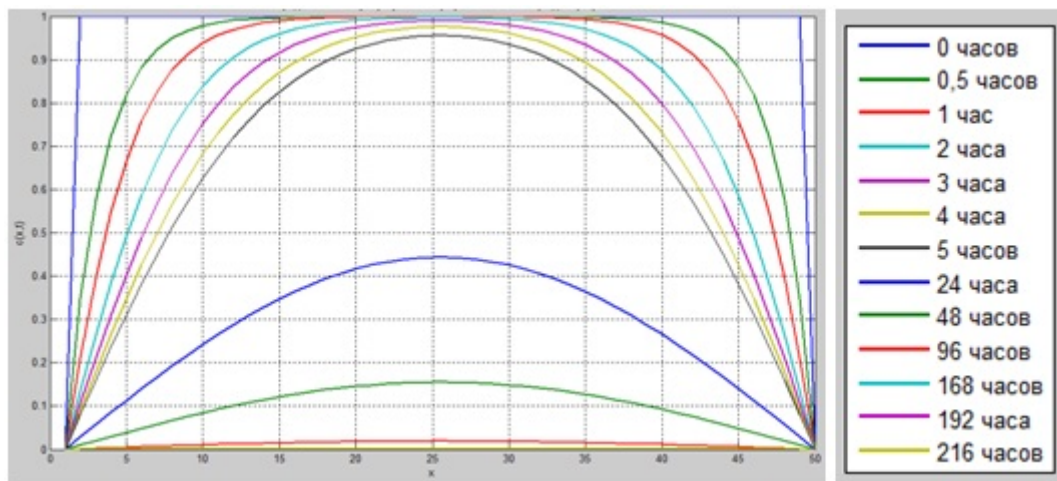
Случайным образом создается множество генотипов начальной популяции. Они оцениваются с использованием «функции приспособленности», в результате чего с каждым генотипом ассоциируется определенное значение («приспособленность»), которое определяет насколько хорошо фенотип, им описываемый, решает поставленную задачу. Из полученного множества решений с учётом значения «приспособленности» выбираются решения, к которым применяются «генетические операторы» (в большинстве случаев «скрещивание»

и «мутация»), результатом чего является получение новых решений. Для них также вычисляется значение приспособленности, и затем производится отбор («селекция») лучших решений в следующее поколение.

Этот набор действий повторяется итеративно, так моделируется «эволюционный процесс», продолжающийся несколько жизненных циклов, пока не будет выполнен критерий остановки алгоритма, например, — нахождение оптимального решения, исчерпание времени или количества поколений, отпущенных на эволюцию.

3. Результаты вычислительного эксперимента

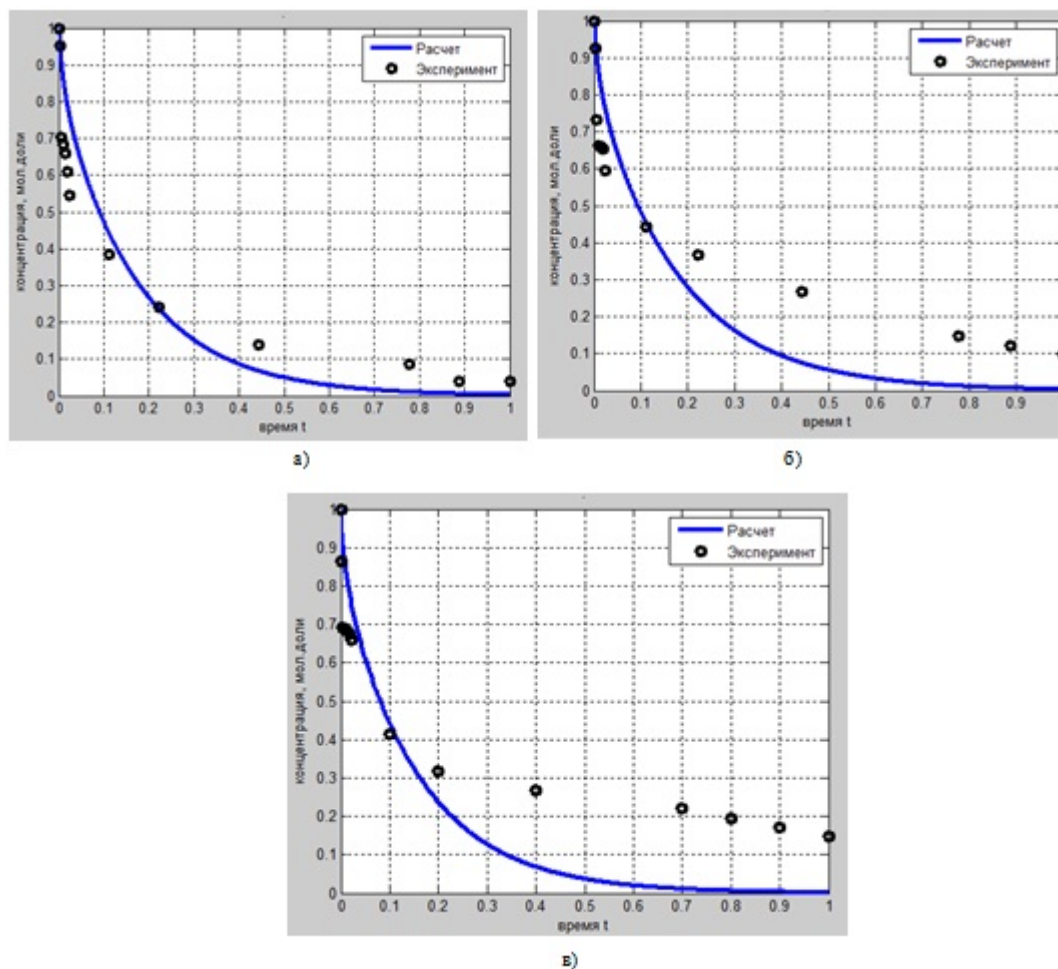
Результат решения прямой задачи представлен на рисунке 3.1. Видно, что на начальном этапе из приграничных областей пленки происходит уход ЛВ и формируются концентрационные профили.



Р и с у н о к 3.1

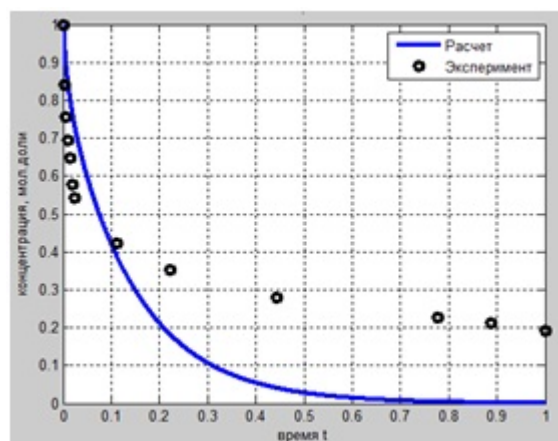
Распределение концентрационных профилей в пленке АМС-ХТЗ при десорбции, состав 0.01:1, время термообработки пленки 30 минут

Результаты обратной задачи представлены в графиках изменения концентрации ЛВ в пленке в зависимости от времени для пленки амикацин-хитозан и цефазолин-хитозан (Рис.3.2 - 3.6).



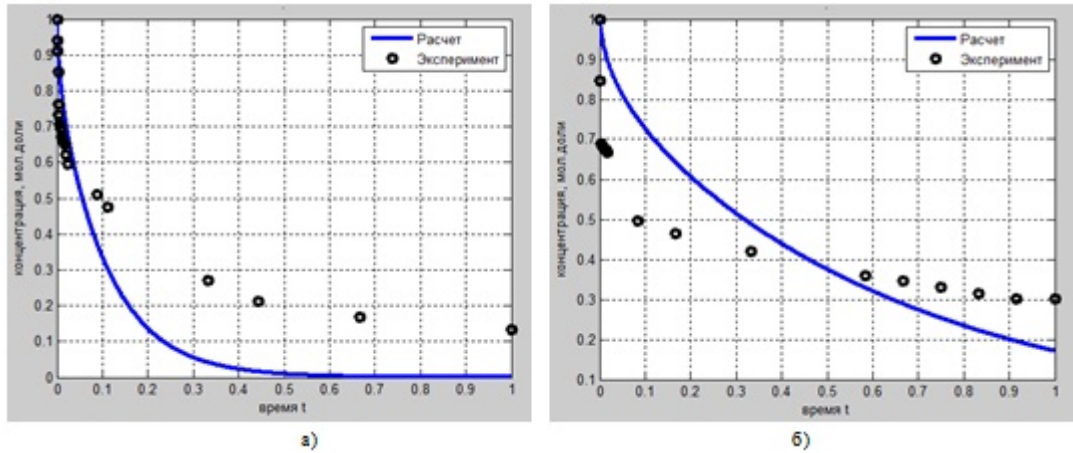
Р и с у н о к 3.2

Графики изменения концентрации АМС в пленке в зависимости от времени, состав АМС в пленке 0,01 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки: а) 30 минут; б) 60 минут; в) 120 минут.



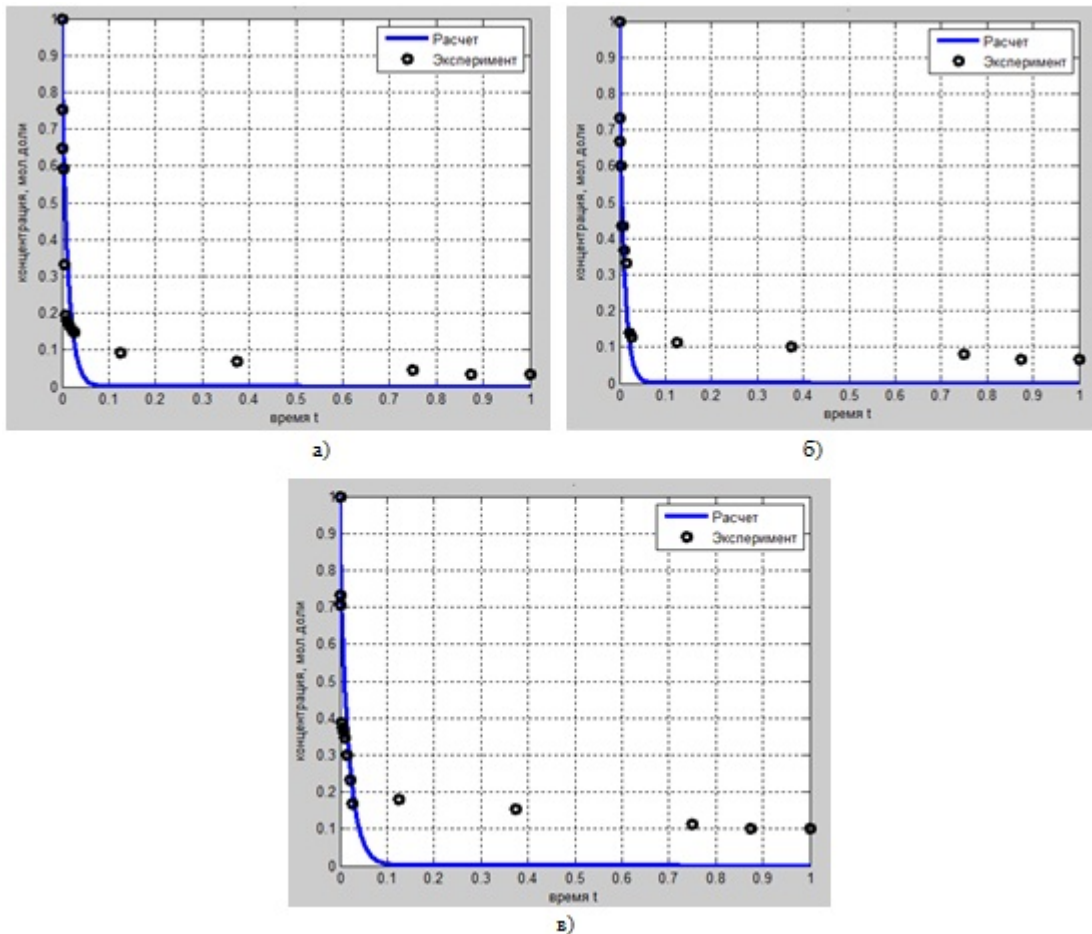
Р и с у н о к 3.3

График изменения концентрации АМС в пленке в зависимости от времени, состав АМС в пленке 0,05 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки 30 минут.



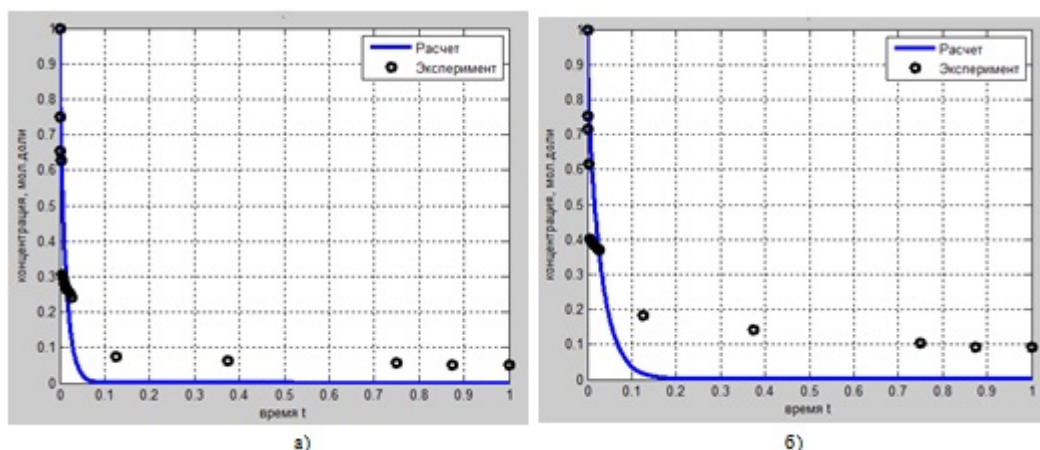
Р и с у н о к 3.4

Графики изменения концентрации АМС в пленке в зависимости от времени, состав АМС в пленке 0,1 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки: а) 0 минут; б) 30 минут.



Р и с у н о к 3.5

Графики изменения концентрации ЦФЗ в пленке в зависимости от времени, состав ЦФЗ в пленке 0,01 моль на 1 моль ХТЗ, время изотермического отжига пленки: а) 30 минут; б) 60 минут; в) 120 минут



Р и с у н о к 3.6

Графики изменения концентрации ЦФЗ в пленке в зависимости от времени, время изотермического отжига пленки 30 минут, состав ЦФЗ в пленке: а) 0,05 моль на 1 моль ХТЗ; б) 0,1 моль на 1 моль ХТЗ.

Рассчитанные значения коэффициентов диффузии представлены в таблице 1.

Таблица 1: Значения коэффициентов диффузии лекарственного вещества из хитозановых пленок

Состав пленки	Концентрация ЛВ в пленке, моль/моль ХТЗ	Время изотермического отжига пленки, мин	$D, m^2/сек$
ХТЗ-ЦФЗ	1:0.01	30	$5,49309 * 10^{-10}$
ХТЗ-ЦФЗ	1:0.01	60	$3,1816 * 10^{-10}$
ХТЗ-ЦФЗ	1:0.01	120	$3,21904 * 10^{-10}$
ХТЗ-ЦФЗ	1:0.05	30	$3,89225 * 10^{-10}$
ХТЗ-ЦФЗ	1:0.1	30	$2,25011 * 10^{-10}$
ХТЗ-АМС	1:0.01	30	$2,99704 * 10^{-11}$
ХТЗ-АМС	1:0.01	60	$1,70557 * 10^{-11}$
ХТЗ-АМС	1:0.01	120	$1,73611 * 10^{-11}$
ХТЗ-АМС	1:0.05	30	$2,14956 * 10^{-11}$
ХТЗ-АМС	1:0.1	0	$2,81797 * 10^{-11}$
ХТЗ-АМС	1:0.1	30	$3,71335 * 10^{-12}$

Из данных таблицы можно сделать следующие выводы.

Во-первых, видно, что чем большее время отжигаются пленки, тем меньшее значение имеет коэффициент диффузии, при этом, наиболее сильное уменьшение коэффициента диффузии происходит в первые 30 минут отжига. При времени изотермического отжига больше 60 минут коэффициент диффузии АМС фактически не изменяется и приобретает определенное значение, примерно равное $1,7 * 10^{-11} m^2/с$. Для ЦФЗ это значение равно $3,2 * 10^{-10} m^2/с$. Таким образом, смысла отжигать пленку больше 60 минут нет.

Во-вторых, чем больше мольное соотношение ЛВ в пленке, тем меньше значение коэффициента диффузии, тем медленнее происходит выход ЛВ из пленки. Таким образом, увеличение содержания ЛВ в пленке способствует пролонгированию его выхода.

И, в-третьих, во всех случаях, наблюдается хорошая корреляция экспериментальных определенных [8]-[9] и расчетных значений коэффициентов диффузии.

Таким образом, разработанная в данной работе модель позволяет рассчитать значения коэффициентов диффузии, хорошо коррелирующие с экспериментальными данными, что свидетельствует о корректности используемых подходов для описания кинетики выхода ЛВ из полимерной пленки. Некоторое различие в значениях коэффициентов диффузии, рассчитанных в данной работе и в работах [8]-[10] очевидно связано с тем, что подходы к расчетам несколько различны. В нашей работе порядок коэффициентов диффузии составляет $10^{-10}..10^{-12} \text{ м}^2/\text{сек}$, а в работах [8]-[9] — $10^{-10}..10^{-11} \text{ см}^2/\text{сек}$.

Уточнение полученных результатов планируется в последующих работах. Но важно отметить следующий момент: рассчитанные в работе коэффициенты диффузии получены с использованием математического моделирования на основе физико-химических законов. И при этом расчетные значения описывают процесс на протяжении всего времени экспериментального наблюдения.

Дальнейшее сочетание натурального и вычислительного эксперимента для новых наборов экспериментальных данных позволит создать информационно-вычислительную аналитическую систему разработки эффективных лечебных полимерных плёнок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Harrison K., "Introduction to polymeric drug delivery", Woodhead Publishing Limited (Cambridge England), *Biomedical polymers edited by Mike Jenkins*, 2007, 33–56.
2. Bajpai A. K., Shukla S. K., Bhanu S., Kankane S., "Responsive polymers in controlled drug delivery", *Progr. Polym. Sci.*, **33**:1 (2008), 1088–1118.
3. Jia Ma, "Processing of polymer-based systems for improved performance and controlled release" (London), *PhD Thesis*, 2011, 208 с.
4. Vilar G., Tulla-Puche J. Э., Albericio F., "Polymers and drug delivery systems", *Current Drug Delivery*, **9**:4 (2012), 367–394.
5. Uhrich K. E., Cannizzaro S. M., Langer R. S., Shakesheff K. M., "Polymeric systems for controlled drug release", *Chem. Rev.*, **10**:4 (1999), 3181–3198.
6. Shaik M. R., Korsapati M., Panati D., "Polymers in controlled drug delivery systems", *Int. J. Pharm. Sci.*, **2**:4 (2012), 112–116.
7. Kumaresh S. Soppimath, Tejraj M. Aminabhavi, Anandrao R. Kulkarni, Walter E. Rudzinski, "Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices", *J. of Controlled Release*, **70**:1 (2001), 1–20.
8. Кулиш Е. И., Шуршина А. С., Колесов С. В., "Транспортные свойства пленок хитозан амикацин", *Химическая физика*, **33**:8 (2014), 76 с.
9. Кулиш Е. И., Шуршина А. С., Колесов С. В., "Особенности транспортных свойств лекарственных хитозановых пленок", *Высокомолекулярные соединения. Серия А.*, **56**:3 (2014), 282–288.
10. Кулиш Е. И., Шуршина А. С., Чернова В. В., Захаров В. П., "О роли лекарственных веществ – низкомолекулярных электролитов – в модификации хитозановой матрицы.", *Высокомолекулярные соединения. Серия Б.*, **57**:3 (2015), 220 с.

11. Скрябина К.Г., Вихоревой Г.А., Варламова В.П., *Хитин и хитозан: Получение, свойства и применение*, Наука, Москва, 2002, 368 с.
12. Губайдуллин И.М., “Информационно-аналитическая система решения многопараметрических обратных задач химической кинетики”, ГОУВПО "Башкирский государственный университет" (Уфа), *диссертация на соискание ученой степени доктора физико-математических наук*, 2012, 241 с..
13. Хельмут Мерер, *Диффузия в твердых телах*, ИД Интеллект, 2011, 536 с.
14. Галлямов М.О., *Диффузия в полимерах: Визуализация решений типичных задач диффузии*, КРАСАНД, М., 2014, 248 с.
15. Губайдуллин И.М., Рябов В.В., Тихонова М.В., “Применение индексного метода глобальной оптимизации при решении обратных задач химической кинетики”, *Вычислительные методы и программирование: новые вычислительные технологии*, **12:1** (2011), 137–145.
16. Губайдуллин И.М., Коледина К.Ф., Спивак С.И., “Последовательно-параллельное определение кинетических параметров”, *Журнал Средневолжского математического общества*, **11:2** (2009), 14–25.
17. Коледина К.Ф., Губайдуллин И.М., “Программный комплекс для решения обратных задач химической кинетики и его реализация в виде виртуального испытательного стенда”, *Наука и образование: научное издание МГТУ им. Н.Э. Баумана*, 2013, № 7, 385-398.
18. Gubaydullin I., Koledina K., Sayfullina L., “Mathematical modeling of induction period of the olefins hydroalumination reaction by diisobutylaluminiumchloride catalyzed with Cp2ZrCl2”, *Engineering Journal*, **18:1** (2014), 13–24.

The mathematical description of the diffusion process a chitosan film.

© G. R. Karamutdinova⁶, I. M. Gubaydullin⁷, K. F. Koledina⁸, E. I. Kulish⁹, A. K. Ilchibaeva¹⁰

Abstract. In the work problem is solved by the determination of the diffusion coefficient on the genetic algorithm. Computational experiments with field data for various calcination temperature of the film with different chitosan drug composition and physicochemical made conclusions

Key Words: diffusion process, inverse problem, genetic algorithm

⁶ PhD student Laboratory of Mathematical Chemistry, Institute of Petrochemistry and Catalysis, RAS, Ufa; prickraz89@math.mrsu.ru.

⁷ Senior researcher of laboratory of mathematical chemistry, Institute of Petrochemistry and Catalysis, RAS, Ufa; irekmars@mail.ru.

⁸ Acting gregorian laboratory of mathematical chemistry, Institute of Petrochemistry and Catalysis, RAS, Ufa; koledinakamila@mail.ru.

⁹ Professor of the department of macromolecular compounds and general chemical technology, Bashkir State University, Ufa; onlyalena@mail.ru.

¹⁰ Master of chemical cybernetics, Ufa State Oil Technical University, Ufa