

УДК 51-72:517.958:544.034:615.011.4

Исследование диффузии лекарственного вещества из набухающей хитозановой пленки математическими методами

А. О. Сыромясов¹, А. С. Шуршина², Д. В. Галкин³¹ *Национальный исследовательский Мордовский государственный университет (г. Саранск, Российская Федерация)*² *Башкирский государственный университет (г. Уфа, Российская Федерация)*³ *ООО «Кодер» (г. Саранск, Российская Федерация)*

Аннотация. Одним из современных типов лекарственных форм является высокомолекулярная органическая пленка, пропитанная лекарственным веществом: после нанесения пленки на кожу лекарство постепенно выделяется из нее, обеспечивая лечебный эффект. В данной статье рассматриваются пленки на основе хитозана, содержащие амикацин или цефазолин. Их важнейшей характеристикой служит скорость отдачи лекарственного вещества, характеризуемая коэффициентом диффузии. Для определения указанной величины проводится серия экспериментов, в ходе которой пленку помещают в воду, после чего измеряется средняя концентрация лекарства, остающегося в пленке к определенному моменту времени. Проблема заключается в том, что свойства пленки из-за ее набухания в воде могут меняться с течением времени, а диффузия не является единственным процессом, протекающим внутри пленки. Чтобы учесть перечисленные эффекты, авторы предлагают считать коэффициент диффузии переменным и дополняют математическую модель дифференциальным уравнением, описывающим отрыв молекул лекарственного вещества от высокомолекулярной матрицы. Решение этого уравнения, как и уравнения диффузии, может быть получено аналитически. Это позволяет выразить среднюю концентрацию вещества в функции времени. Таким образом, обратная задача диффузии сводится к определению неизвестных числовых параметров функций методом наименьших квадратов по экспериментальным данным. В связи со сложностью получаемых выражений при решении данной задачи наиболее эффективным является использование безградиентных методов оптимизации. Применение описанного подхода к реальным данным дает достаточную точность, а результаты имеют логичную физико-химическую интерпретацию. В частности, найдено, что набухание пленки практически не влияет на скорость отдачи вещества. Указанный феномен объясняется тем, что скорость диффузии в изучаемых пленках велика уже в начальные моменты времени, поэтому подавляющая часть вещества расходуется еще до существенного набухания пленки. Предложенные подходы и полученные результаты могут быть полезны при разработке лекарственных форм с контролируемой скоростью отдачи вещества.

Ключевые слова: уравнение диффузии, набухающая хитозановая пленка, обратная задача, численная оптимизация, метод Нелдера — Мида, метод наименьших квадратов, высокомолекулярное соединение

Для цитирования: Сыромясов А. О., Шуршина А. С., Галкин Д. В. Исследование диффузии лекарственного вещества из набухающей хитозановой пленки математическими методами // Журнал Средневожского математического общества. 2022. Т. 24, № 2. С. 200–214. DOI: <https://doi.org/10.15507/2079-6900.24.202202.200-214>



Об авторах:

Сыромясов Алексей Олегович, доцент кафедры прикладной математики, дифференциальных уравнений и теоретической механики, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет (430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68/1), кандидат физико-математических наук, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6520-0204>, syall@yandex.ru

Шуршина Анжела Саматовна, доцент кафедры высокомолекулярных соединений и общей химической технологии, Башкирский государственный университет (450076, Россия, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32), кандидат химических наук, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6737-7265>, anzhela_murzagil@mail.ru

Галкин Дмитрий Васильевич, старший программист, ООО «Кодер» (430005, Россия, г. Саранск, ул. Советская, д. 84В, оф. 302), ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2174-6138>, dmgal13@gmail.com

Original article

MSC2020 35Q92, 35K05, 35R30, 65K05

Mathematical study of medicine diffusion from swelling chitosan film

A. O. Syromyasov¹, A. S. Shurshina², D. V. Galkin³

¹ *National Research Mordovia State University (Saransk, Russian Federation)*

² *Bashkir State University (Ufa, Russian Federation)*

³ *«Coder» LLC (Saransk, Russian Federation)*

Abstract. One of modern dosage forms is a medicine-saturated organic film: after putting this film onto a skin the medicine releases thus providing healing effect. Present article concerns films based on chitosan and containing amikacinum or cefazolinum. The most important characteristic of such film is rate of medicine release described by diffusion coefficient. To find it the film is placed in water and the average medicine concentration in the film is measured at different time moments. Two problems arise here. First, the film properties change because of its swelling. Second, diffusion is not the only process that takes place inside the film. To deal with these effects, authors suppose diffusion coefficient to be time-variable and complete the mathematical model with ODE describing detachment of medicine molecules from high-molecular matrix. All the equations in the model are solved analytically, so average medicine concentration in the film is known function of time. Thus, to solve stated inverse problem it is sufficient to find unknown scalar parameters of known functions using least-squares framework. Expressions arising in the solution are complicated so non-gradient methods are preferable for optimization. Applying described procedure to experimental data leads to a good accuracy and the results may be explained from physicochemical point of view. In particular, the film swelling doesn't influence release rate. In fact, the diffusion rate during first hours of experiment is large, and the main part of the medicine is released before swelling starts to play important role.

Keywords: diffusion equation, swelling chitosan film, inverse problem, numerical optimization, Nelder–Mead method, least squares method, high-molecular compound

For citation: A. O. Syromyasov, A. S. Shurshina, D. V. Galkin. Mathematical study of medicine diffusion from swelling chitosan film. *Zhurnal Srednevolzhskogo matematicheskogo obshchestva*. 24:2(2022), 200–214. DOI: <https://doi.org/10.15507/2079-6900.24.202202.200-214>

About the authors:

Alexey O. Syromyasov, Associate Professor, Department of Applied Mathematics, Differential Equations and Theoretical Mechanics, National Research Mordovia State University (68/1 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia), Ph.D. (Phys.-Math.), ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6520-0204>, syal1@yandex.ru

Anzhela S. Shurshina, Associate Professor, Department of High Molecular Compounds and General Chemical Technology, Bashkir State University (32 Zaki Validi St., Ufa 450076, Russia), ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6737-7265>, Ph.D. (Chemistry), anzhela_murzagil@mail.ru

Dmitry V. Galkin, Senior Programmer, «Coder» LLC (84V Sovetskaya St., Saransk 430005, Russia), ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2174-6138>, dmga13@gmail.com

1. Введение

В современном мире остро стоит проблема эффективного лечения ран различной этиологии, в т. ч. ожоговых ран, связанная с увеличивающимся количеством техногенных катастроф, военных конфликтов и т. д. Один из способов эффективного лечения заключается в использовании материалов, защищающих пораженный участок и облегчающих процесс лечения. На сегодняшний день известно достаточно много видов раневых покрытий, отличающихся по химическому составу [1–2]. В наибольшей степени всем медико-биологическим требованиям отвечают покрытия из полисахаридов. Общими свойствами биосовместимых материалов из полисахаридов, в т. ч. хитозана, являются их гидрофильность, обуславливающая высокую адсорбирующую способность, достаточная адгезия к ране, отсутствие токсичности и раздражающего действия, а также гемостатические свойства [3–4]. Отмечено их стимулирующее действие на процессы заживления ран и ожогов, что способствует более быстрому развитию грануляционной ткани, ускорению эпителизации [5].

В случае возникновения различных осложнений или для их предупреждения требуется использование лекарственных средств, обладающих бактерицидным, антисептическими, анестетическим действием, которые могут быть включены в полимерную матрицу (пленку). Эта пленка позволяет создать раневое покрытие, полностью и надежно закрывающее раневую поверхность, не требует повторного нанесения и т. д. Основная задача при создании такого раневого материала будет заключаться в пролонгировании высвобождения лекарственного вещества, которое может быть достигнуто за счет изменения полимерной матрицы, например, ее термической модификацией [6].

Превалирующим механизмом выделения лекарственного вещества из матрицы служит диффузия. Корректное и полное описание этого процесса требует учета многих факторов: формы и размеров пленки, изменения ее физических свойств с течением времени. Кроме того, необходимо учитывать и физико-химические процессы, происходящие внутри пленки. Диффузии лекарства из органических пленок посвящено большое количество научных работ. В них выдвигаются различные предположения касательно интенсивности протекания процесса: начиная от высвобождения вещества с постоянной скоростью [7] и заканчивая использованием уравнения Вейбулла для описания зависимости выделившейся фракции от времени [8]. Ряд статей, например, [9–10], посвящены изучению диффузии лекарства из матриц разной геометрической формы: пленок, цилиндров и сфер, причем во внимание принимается эрозия лекарственных форм и их набухание [11]. В целом известные кинетические модели диффузии либо являются полумпирическими (основанными на использовании достаточно простых «эталонных»

функций, зависящих от одного или нескольких параметров), либо выведены из максимально упрощенных гипотез относительно матрицы и содержащегося вещества: постоянный коэффициент диффузии, незначительное набухание или растворение матрицы и т. д. [12]. В известных работах данной тематики не строится подробная математическая модель диффузии, которая бы точно описывала процессы, происходящие внутри пленки, и учитывала их влияние на скорость высвобождения вещества.

В предлагаемой статье математическими методами исследуется разработанная ранее модель диффузии лекарства (амикацина или цефазолина) из хитозановой пленки, подвергнутой предварительной тепловой обработке и помещенной в воду [13–14]. Акцент в математической модели делается на физико-химические процессы, происходящие в пленке: увеличение коэффициента диффузии вследствие набухания матрицы в воде, первоначальное частичное связывание молекул лекарства с матрицей и их последующий отрыв от нее. Целью проводимых вычислений является нахождение характеристик пленки по результатам измерений концентрации лекарства, остающегося внутри нее к определенным моментам времени.

2. Математическая модель и методы ее исследования

Будем рассматривать пленку достаточно большой длины и ширины и малой толщины $2l$, помещенную в сосуд с водой. Объем сосуда предполагается многократно превышающим объем пленки. Отметим, что в реальных опытах предположения касательно размеров изучаемой лекарственной формы оправдываются с высокой точностью: так, ширина пленки в десятки раз превышает ее толщину.

В начальный момент времени t пленка содержит лекарственное вещество, концентрация которого составляет c_0 ; без ограничения общности далее считается, что $c_0 = 1$. С течением времени средняя концентрация лекарственного вещества $\langle c \rangle(t)$ в пленке уменьшается благодаря диффузии. Значения

$$c_k = \langle c \rangle(t_k), k = 0, \dots, K - 1 \quad (2.1)$$

в моменты $t = t_k$ измерены в эксперименте и известны; при этом уже упомянутая величина c_0 равна $\langle c \rangle$ в момент $t_0 = 0$.

В экспериментах, проведенных группой уфимских химиков [6], наблюдения за хитозановыми пленками проводились в течение нескольких суток, а количество K измерений величины $\langle c \rangle(t)$ составляло от 13 до 20. Типичный набор экспериментальных данных выглядит следующим образом (см. Табл. 2.1).

Пленка, описанная в данной таблице, подвергнута 30-минутной предварительной термообработке, а начальное содержание цефазолина в ней равно 1 : 0.05, то есть 0.05 моль/моль.

Требуется по данным (2.1) определить характеристики пленки, такие как коэффициент диффузии D .

Относительно описанного процесса выдвигаются две ключевые гипотезы, отличающие исследуемую модель от ранее известных.

Во-первых, некоторая часть внедренного в пленку лекарственного вещества оказывается связанной с матрицей благодаря химическим связям, и в диффузии участвуют лишь оставшиеся «свободными» молекулы. Запас таких молекул пополняется за счет постепенного отрыва связанных молекул от матрицы, при этом часть молекул все же задерживается в пленке. В свою очередь, скорость отрыва пропорциональна имеющемуся количеству связанных молекул, аналогично процессу радиоактивного распада.

Таблица 2.1. Средняя относительная концентрация цефазолина в пленке
Table 2.1. Average relative concentration of cefazolinum in the film

Время t_k , ч Момент t_k , hrs	Доля лекарства в пленке по сравнению с начальной Medicine fraction in the film relative to initial fraction
0	1.000
0.17	0.741
0.33	0.653
0.5	0.628
1	0.306
1.5	0.294
2	0.278
3	0.266
4	0.253
5	0.241
24	0.076
72	0.063
144	0.056
168	0.051
192	0.051

Далее обозначим через b и f концентрации связанного и «свободного» вещества соответственно. С математической точки зрения, эти предположения описываются так.

Относительно b известно, что она зависит только от времени и существует предел

$$\lim_{t \rightarrow \infty} b(t) = b_{\infty}; \quad (2.2)$$

кроме того, справедливо соотношение

$$\frac{db}{dt} = -\beta(b - b_{\infty}), \beta = \text{const}; b(0) = b_0. \quad (2.3)$$

Классическое уравнение диффузии для f дополняется источниковым членом, описывающим пополнение запасов диффундирующей субстанции:

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \text{div}(D \text{grad} f) - \frac{db}{dt}.$$

Малая толщина пленки позволяет считать диффузию одномерной и упростить указанное уравнение. Если представить пленку в виде параллелепипеда с наименьшим ребром $2l$ и провести ось Ox вдоль этого ребра, то можно считать, что $f = f(t, x)$. Тогда

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial f}{\partial x} \right) - \frac{db}{dt}, \quad -l < x < l, \quad t > 0. \quad (2.4)$$

В начале опыта распределение лекарства в пленке является равномерным. Предположение о большом объеме сосуда, куда пленка помещена, позволяет считать, что внутри него (и на границе пленки) концентрация вещества нулевая:

$$f(0, x) = f_0, \quad -l < x < l; \quad f(t, \pm l) = 0, \quad t \geq 0. \quad (2.5)$$

При этом $b_0 + f_0 = c_0$.

Во-вторых, коэффициент диффузии изменяется с течением времени и главной причиной этого изменения служит набухание пленки в воде. Термообработанная пленка не растворяется в воде полностью: за бесконечное время коэффициент D изменяется с D_0 до D_∞ , и с приемлемой точностью можно положить

$$D(t) = D_\infty + (D_0 - D_\infty)e^{-t/t_0}, \quad (2.6)$$

где t_0 – время релаксации. При этом для функции $D(t)$ оказываются справедливыми уравнения, аналогичные (2.2) и (2.3).

Легко видеть, что функция $b(t)$ – решение (2.2)–(2.3), имеет вид

$$b(t) = b_\infty + (b_0 - b_\infty)e^{-\beta t}. \quad (2.7)$$

Решение задачи (2.4)–(2.5) может быть получено методом разделения переменных.

Наконец, наблюдаемая в опытах средняя концентрация лекарственного вещества вычисляется путем усреднения найденного решения по толщине пленки:

$$\langle c \rangle(t) = \frac{1}{2l} \int_{-l}^l [f(t, x) + b(t)] dx.$$

После упрощений окончательно получается

$$\langle c \rangle(t) = \frac{1}{2} \sum_{n=0}^{\infty} u_n T_n(t) + b(t), \quad (2.8)$$

где введены обозначения

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

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

Итак, задача состоит в том, чтобы по известным данным (2.1) из соотношений (2.6)–(2.8) найти постоянные параметры b_0 , b_∞ , β , $f_0 = c_0 - b_0$, D_0 , D_∞ и t_0 . Таким образом, требуется решить обратную задачу диффузии.

В связи с широким применением уравнения теплопроводности (или диффузии) при математическом моделировании природных и технических процессов соответствующие обратные задачи также возникают весьма часто; например, см. [15]. Искомые величинами в них могут быть как граничные условия, например, тепловой поток [16], так и собственные физические характеристики самой системы [17–18]. Характерной чертой большинства подобных работ служит использование данных, локальных в пространстве, но непрерывных по времени. Например, решение прямой задачи может быть известно в какой-либо точке расчетной области как функция времени. Кроме того, довольно часто выдвигается предположение о постоянстве искомой величины. Если же эта гипотеза не используется, то величина определяется численно для каждого конкретного набора известных параметров. Это затрудняет поиск общих закономерностей поведения исследуемой системы и снижает предсказательную ценность применяемых моделей и методов. В работе [19] предлагается общий метод, позволяющий численно

определить неизвестные коэффициенты параболического или гиперболического уравнения на основе известного в некоторые моменты времени осредненного по расчетной области решения этого уравнения.

В настоящей статье развивается подход, также основанный на дискретных по времени нелокальных данных вида (2.1), (2.8). Его главное отличие состоит в учете особенностей конкретной физико-химической системы, что позволяет использовать аналитические выражения для искомых функций и сводит задачу лишь к определению ряда параметров, от которых зависят эти функции.

Типичная черта полученных наборов экспериментальных данных – при росте k (соответственно, и t_k тоже) величина c_k перестает изменяться (см., например, табл. 2.1). Это позволяет сразу найти b_∞ в (2.2) как значение c_k с наибольшим номером:

$$b_\infty \approx c_{K-1}.$$

В дальнейшем этот параметр считается известным.

Для определения остальных величин применяется метод наименьших квадратов. Рассматривается функция

$$Q^2 = \sum_{k=0}^{K-1} [\langle c \rangle(t_k) - c_k]^2, \quad (2.9)$$

в которой c_k и t_k – это экспериментальные данные (2.1), а $\langle c \rangle(t)$ вычисляется согласно (2.8). Набор $(b_0, \beta, D_0, D_\infty, t_0)$ подбирается так, чтобы минимизировать Q^2 .

Тот факт, что функции $T_n(t)$ в (2.8) весьма быстро убывают с ростом n , позволяет заменить бесконечное суммирование на суммирование в небольших конечных пределах ($n \leq 20$). Тем не менее итоговое выражение для Q^2 весьма сложно, что затрудняет минимизацию этой функции, поэтому для решения задачи оптимизации требуется применять численные методы.

Известно много алгоритмов приближенного поиска экстремума функции многих переменных. Как правило, они классифицируются согласно порядку производных, вычисляемых в ходе их работы. Известны безградиентные методы, в которых не требуется находить производные (например, методы Нелдера – Мида и Розенброка), методы первого порядка (быстрейшего спуска, сопряженных градиентов, Левенберга – Марквардта) и второго порядка (например, Бройдена – Флетчера – Гольдфарба – Шанно). В связи со значительной сложностью нахождения производных функции (2.9) по искомым параметрам предпочтение в данном конкретном случае логично отдать одному из безградиентных алгоритмов. В конечном итоге в связи со своей достаточно высокой вычислительной эффективностью был выбран метод Нелдера – Мида, реализованный в основанной на языке Python экосистеме SciPy.

3. Тестирование модели

Перед тем как выбранный подход был реализован на действительных опытных данных, его работоспособность была проверена на ряде тестовых примеров.

При создании каждого из них выбирались определенные «эталонные» значения $b_0, b_\infty, \beta, D_0, D_\infty, t_0$; как и в реальных экспериментах, время измерялось в часах, а концентрации и длины считались безразмерными. Далее по ним согласно формулам (2.7) и (2.8) находились значения $c_k = \langle c \rangle(t_k)$ в моменты $t_0 = 0, t_1 = 0.17, t_3 = 0.33, \dots, t_{14} = 192$. Затем изначально задуманный набор данных «забывался», а по только что

сгенерированным данным вида (2.1) определялись сначала b_∞ , а затем, после минимизации Q^2 методом Нелдера — Мида, и остальные параметры модели. Наконец, полученные значения параметров сравнивались с эталонными.

Эталонные величины в тестовых примерах выбирались исходя из следующих соображений. Во-первых, b_∞ принимает значения порядка 0.05...0.1 (как показывают эксперименты), при этом $b_0 > b_\infty$. Во-вторых, наблюдения показывают, что характерное время набухания пленок составляет около 2 сут., а значит, $t_0 \sim 40$ ч. В третьих, характерные величины D_0 были взяты из решения простейшей обратной задачи диффузии, в которой предполагалось, что $D = \text{const}$, а слагаемое $b(t)$ в формулах не фигурировало. В четвертых, D_∞ должно превышать D_0 .

В итоге были выбраны следующие эталонные совокупности искомых величин (см. Табл. 3.1).

Таблица 3.1. Тестовые примеры для проверки эффективности алгоритма
Table 3.1. Model data to test algorithm effectiveness

№ п/п No.	b_∞	b_0	β	D_0	D_∞	t_0	Описание Description
1	0.05	0.76	1.27	3.40	7.78	40.50	«Типичный» набор данных
2	0.04	0.67	14.64	3.70	8.12	39.60	Быстрое изменение b ; большое β
3	0.06	0.69	0.12	3.50	7.92	40.10	Медленное изменение b ; малое β
4	0.06	0.09	1.23	3.30	7.65	41.10	Близкие b_0, b_∞
5	0.07	0.68	1.35	4.10	7.52	2.10	Быстрое изменение D ; малое t_0
6	0.04	0.65	1.34	3.30	4.50	42.40	Близкие D_0, D_∞
7	0.11	0.54	0.02	0.12	0.17	0.67	«Аномальные» свойства
8	0.11	0.54	0.19	0.26	0.41	0.92	«Аномальные» свойства

Последние два набора параметров были добавлены, чтобы проверить, как себя поведет алгоритм на значениях, которые не являются типичными для обсуждаемой физико-химической системы.

Ни в одном из перечисленных случаев восстановить весь набор эталонных параметров не удалось. Наибольшие расхождения наблюдались при определении D_∞ и t_0 ; остальные параметры в большинстве случаев находились достаточно точно. В связи с этим была рассмотрена более простая гипотеза: вместо (2.6) предполагалось, что коэффициент диффузии есть постоянная величина, $D = D_0$. Это упрощение позволило для всех тестовых примеров практически точно определить значения $b_\infty, b_0, \beta, D_0$; отличия найденных значений от эталонных составляли десятые доли процента.

С математической точки зрения описанная выше проблема означает, что минимум функции (2.9) выражен слабо. Действительно, в окрестности эталонных значений частные производные Q^2 близки к нулю. Однако свойства той или иной функции, входящей в математическую модель, служат отражением неких свойств моделируемой системы. Соответственно, невозможность определения D_∞ и t_0 требует физико-химической интерпретации.

Как уже говорилось, в пленке одновременно происходят два процесса: диффузия свободных молекул лекарства из матрицы и пополнение их запаса за счет отрыва связанных молекул от матрицы и их перехода в свободное состояние. Если бы этого отрыва

не было ($\beta = 0$), то при $D = D_0$ диффузия шла бы со скоростью

$$\langle f \rangle(t) \approx \frac{f_0}{2} \sum_{n=0}^{\infty} u_n^2 e^{-\lambda_n^2 D_0 t}.$$

Поскольку слагаемые этого ряда весьма быстро убывают с ростом n , скорость расхода лекарства в начальном приближении можно бы было оценить, предполагая, что $n = 0$:

$$\langle f \rangle(t) \approx \frac{8f_0}{\pi^2} \exp\left(-\frac{\pi^2 D_0 t}{4l^2}\right).$$

С другой стороны, пополнение запасов диффузанта описывается функцией $b(t)$. Чтобы выяснить, какой из двух процессов протекает быстрее, достаточно сравнить показатели экспонент в выражениях для $\langle f \rangle(t)$ и $b(t)$. Что то же самое, достаточно сравнить число

$$\delta_0 = \frac{4\beta l^2}{\pi^2 D_0} \quad (3.1)$$

с единицей. При $\delta_0 < 1$ расход диффузанта идет быстрее, чем его накопление, т. к. начальное приближение $\langle f \rangle(t)$ в этом случае изменяется быстрее, чем $b(t)$. Напротив, при $\delta_0 > 1$ более интенсивно протекает именно пополнение запасов свободного вещества.

С учетом того, что толщина пленки в примерах табл. 3.1 принята равной $2l = 1$, получается, что в них $\delta_0 < 1$. Это и объясняет трудности в определении D_∞ и t_0 . Уже в начале эксперимента отдача свободных молекул лекарства по интенсивности опережает их «подачу». Тем не менее, поскольку в пленке имеется запас свободного вещества, возможно отслеживать оба упомянутых процесса. С течением времени запасы свободного вещества иссякают, вследствие чего отделившиеся от матрицы молекулы моментально расходуются. В таких условиях не имеет значения, чему именно равен коэффициент диффузии; важно лишь, что он достаточно велик. Проводя неформальную аналогию, можно представить содержащий воду сосуд с двумя отверстиями — узким и широким, причем широкое продолжает увеличиваться в размерах. Через узкое отверстие в сосуд подается вода (это соответствует изменению $b(t)$), а через широкое (соответствует диффузии) она отводится из сосуда. Рано или поздно вся попадающая в сосуд вода станет мгновенно уходить из него, и определить диаметр широкого отверстия по результатам наблюдений будет невозможно: расход воды перестанет зависеть от него и будет определяться *только* интенсивностью подачи через узкое отверстие.

4. Применение разработанного подхода к реальным данным

В связи с вышеизложенным при обработке реальных опытных данных *a priori* принималась гипотеза о постоянстве коэффициента диффузии: $D = D_0$. Помимо этого, по-прежнему предполагалось, что толщина пленки равна 1.

Таким образом были обработаны данные наблюдений за поведением 11 различных хитозановых пленок. Результаты расчетов представлены в табл. 4.1.

Легко видеть, что значение критерия (3.1) для всех пленок меньше 1, а значит, применение упрощающей гипотезы о постоянстве D обоснованно.

Таблица 4.1. Характеристики термообработанных пленок на основе хитозана, содержащих лекарственное вещество (ЛВ). Единицы измерения величин аналогичны приведенным в табл. 3.1.

Table 4.1. Characteristics of chitosan-based films containing medicine (M). Measurement units are the same with table 3.1

№ п/п No.	Содержание ЛВ M and its content	Время термообработ. Time of thermomodif.	b_∞	b_0	β	D_0
1	Амикацин (0.01 : 1)	30 мин	0.058	0.741	0.027	5.715
2	Амикацин (0.01 : 1)	60 мин	0.098	0.734	0.019	5.751
3	Амикацин (0.01 : 1)	120 мин	0.146	0.747	0.027	5.686
4	Амикацин (0.05 : 1)	30 мин	0.193	0.723	0.034	5.787
5	Амикацин (0.1 : 1)	0 мин	0.134	0.656	0.019	0.111
6	Амикацин (0.1 : 1)	30 мин	0.301	0.719	0.019	5.823
7	Цефазолин (0.01 : 1)	30 мин	0.033	0.140	0.011	0.118
8	Цефазолин (0.01 : 1)	60 мин	0.067	0.640	0.383	0.518
9	Цефазолин (0.01 : 1)	120 мин	0.100	0.415	0.230	0.279
10	Цефазолин (0.05 : 1)	30 мин	0.051	0.280	0.069	0.154
11	Цефазолин (0.1 : 1)	30 мин	0.091	0.398	0.040	0.183

Результаты расчетов средней концентрации лекарства $\langle c \rangle(t)$ по формулам (2.7)–(2.8) с использованием данных табл. 4.1 согласуются с опытными данными. Так, на рис. 4.1 сравниваются результаты расчета $\langle c \rangle(t)$ для пленки, содержащей цефазолин (начальная концентрация 1 : 0.05, время термообработки пленки — 30 мин), с данными табл. 2.1.

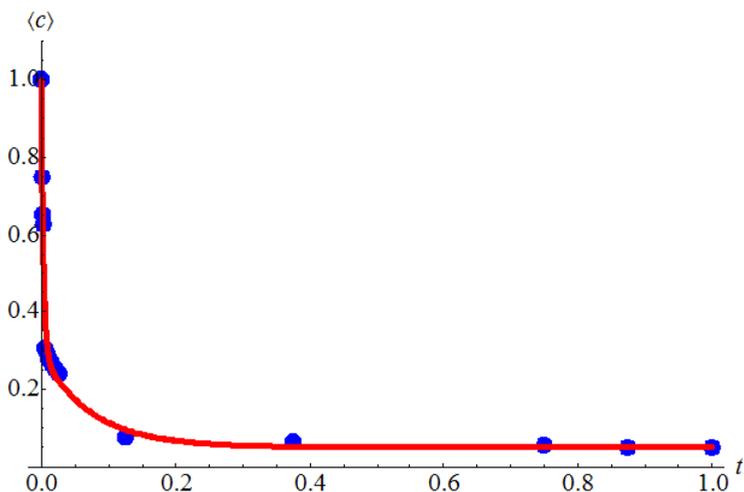


Рис. 4.1. Согласование экспериментальных данных с расчетными. Отдельные точки — результаты эксперимента, сплошная линия — расчет. Время нормировано так, что его максимальное значение равно 1.

Fig 4.1. Bullets represent experimental data, solid line depicts calculation results. The time is normalized so that its maximal value is 1

Аналогичная картина наблюдается и для других рассматриваемых физико-химических систем. Таким образом, предложенная модель достаточно точна.

Полученные результаты (см. табл. 4.1) имеют ряд особенностей, связанных в первую очередь с величиной b_∞ . Как следует из сравнения строк 1, 2 и 3, 5 и 6, а также 7, 8 и 9, с увеличением времени предварительной термообработки при прочих равных условиях доля молекул, остающихся в пленке, растет. Таким образом, термомодификация ведет к «закупорке» вещества внутри матрицы. Это объясняется тем, что во время тепловой обработки в пленке происходят процессы, отрицательно влияющие на ее растворимость в воде. В частности, помимо реакции ацилирования, происходит частичная деструкция полимера, увеличивающая содержание концевых альдегидных групп; реагируя с аминогруппами, они сшивают макромолекулы хитозана за счет образования азометиновых связей. В работе [20] факт образования поперечных сшивок в хитозане в процессе термомодификации подтвержден изучением временных периодов спин-решеточной релаксации.

Если сравнивать пленки с одним и тем же временем термообработки (строки 1, 4 и 6), то при увеличении начальной суммарной доли лекарственного вещества b_∞ также растет. Объяснение этого факта достаточно просто: в отсутствие иных влияющих факторов чем больше инородного вещества матрица содержала изначально, тем больший его объем в ней задержится.

Величины b_0 и D_0 для термообработанных пленок, содержащих амикацин, существенно больше, чем эти же величины для цефазолинсодержащих пленок с теми же временами термомодификации и начальным содержанием лекарства. Первый факт можно объяснить тем, что в условиях теплового воздействия амикацин становится более химически активным и интенсивнее связывается с хитозановой матрицей. Второй факт, возможно, связан с тем, что в силу особенностей химического строения подвижность *свободных* молекул цефазолина меньше, чем амикацина.

5. Заключение

Итак, в данной статье исследована математическая модель поведения инородного лекарственного вещества в пленке на основе хитозановой матрицы. Простая одномерная геометрия модели обусловлена соотношением линейных размеров реальных изучаемых объектов; это упрощение не ведет к сколько-нибудь заметному снижению точности дальнейших выводов. С физико-химической же точки зрения изучаемая модель весьма подробна. От ранее известных она отличается тем, что учитывает не только диффузию молекул лекарства в окружающую пленку воду, но и «производство» свободного вещества внутри матрицы, а также включает уравнение, описывающее набухание пленки и постепенное изменение ее свойств в воде.

Для определения неизвестных параметров пленки используется метод наименьших квадратов, причем оптимизация целевой функции (ввиду сложности последней) проведена методом Нелдера — Мида, не требующим вычисления производных, но достаточно эффективным в плане вычислений. Точность предложенного подхода подтверждена его применением на ряде тестовых примеров.

Проведенные расчеты показывают, что доля лекарственного вещества, которое задерживается в матрице и не участвует в диффузии, существенно зависит от продолжительности предварительной термообработки пленки. Такие характеристики системы, как коэффициент диффузии (отвечающий за скорость выделения вещества, а значит, за лечебный эффект пленки) определяются тем, какое именно вещество внедрено в хи-

тозановую матрицу. На этапе тестирования модели удалось также выяснить, что при достаточно большом начальном коэффициенте диффузии его дальнейшее увеличение не играет роли для описания «пропускных» свойств пленки.

Полученные результаты могут быть применены при разработке и производстве высокомолекулярных пленок и иных лекарственных форм с контролируемой скоростью выделения действующего вещества. При накоплении большего объема экспериментальных данных станет возможным подробное исследование зависимости свойств пленок от времени их термообработки, начального содержания и вида внедренного вещества.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Назаренко Г. И., Сугурова И. Ю., Глянецев С. П. Рана, повязка, больной: руководство для врачей и медсестер. М. : Медицина, 2002. 472 с.
2. Qin Y. M. Advanced wound dressings // J. of the Textile Institute. 2001. Vol. 92. № 1. P. 127–138. DOI: <https://doi.org/10.1080/00405000108659563>
3. Феофилова Е. П., Немцев Д. В., Терешина В. М., Козлов В. П. Полиаминосахариды мицелиальных грибов: новые биотехнологии и перспективы практического использования // Прикладная биохимия и микробиология. 1996. Т. 32. № 5. С. 483–492.
4. Горовой Л. В., Косяков В. Н. Сорбционные свойства хитина и его производных // Хитин и хитозан: получение, свойства и применение; под ред. К. Г. Скрыбина, Г. А. Вихоревой, В. П. Варламова М. : Наука, 2002. С. 217–246.
5. Алексеева Т. П., Рахметова А. А., Богословская О. А., Ольховская И. П., Левов А. Н., Ильина А. В., Варламов В. П., Байтукалов Т. А., Глуценко Н. Н. Ранозаживляющие свойства хитозана и его N-сульфосукциноилпроизводных // Известия РАН. Серия биологическая. 2010. № 4. С. 403–410.
6. Kulish E. I., Shurshina A. S., Kolesov S. V. Specific transport properties of medicinal chitosan films // Polymer Science. Series A. 2014. Vol. 56. № 3. pp. 289–295. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0965545X14030080>
7. Conte U., Colombo P., Gazzaniga A., La Manna A. Swelling-activated drug delivery systems // Biomater. 1988. Vol. 9. pp. 489–493. DOI: [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(88\)90043-9](https://doi.org/10.1016/0142-9612(88)90043-9)
8. Costa P., Sousa Lobo L. M. Modeling and comparison of dissolution profiles // Eur. J. Pharm. Sci. 2003. Vol. 13. pp. 123–133. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/s0928-0987(01)00095-1)
9. Katzhendler I., Hoffman A., Goldberger A., Grieman M. Modeling of drug release from erodible tablets // J. Pharm. Sci. 1997. Vol. 86. № 1. pp. 110–115. DOI: <https://doi.org/10.1021/js9600538>
10. Ritger P. L., Peppas N. A. A simple equation for description of solute release. I. Fickian and Non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs // J. Control. Release. 1987. Vol. 5. pp. 23–26. DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(87\)90034-4](https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90034-4)

11. Ritger P. L., Peppas N. A. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices // J. Control. Release. 1987. Vol. 5. pp. 37–42. DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(87\)90035-6](https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90035-6)
12. Siepmann S., Peppas N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) // Adv. Drug Delivery Rev. 2001. Vol. 48. pp. 139–157. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(01\)00112-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00112-0)
13. Сыромясов А. О., Шуршина А. С., Галкин Д. В. Модель диффузии лекарственного вещества с учетом его связывания в органической пленке // «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ» имени Е. В. Воскресенского: мат.-лы VIII Междунар. науч. молодеж. школы-семинара. Саранск, 2018. С. 150–155.
14. Сыромясов А. О., Шуршина А. С., Галкин Д. В. Подходы к описанию процесса диффузии лекарственного вещества из хитозановой пленки // Вестник Башкирского университета. 2018. Т. 23. № 4. С. 1100–1104.
15. Hömberg D., Lu S., Yamamoto M. Uniqueness for an inverse problem for a nonlinear parabolic system with an integral term by one-point Dirichlet data // J. Differ. Equations. 2019. Vol. 266. № 11. pp. 7525–7544. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jde.2018.12.004>
16. Chen Y. Y., Frankel J. I., Keyhani M. A new front surface heat flux calibration for a 1-D nonlinear thermal system with a time-varying back boundary condition // J. Eng. Math. 2017. Vol. 105. pp. 157–187. DOI: <https://doi.org/10.1007/S10665-016-9888-0>
17. Албу А. Ф., Зубов В. И. О восстановлении коэффициента теплопроводности вещества по температурному полю // Журнал вычислительной математики и математической физики. 2018. Т. 58. № 10. С. 1640–1655. DOI: <https://doi.org/10.31857/S004446690003584-3>
18. Бойков И. В., Рязанцев В. А. Об одном приближенном методе определения коэффициента теплопроводности // Журнал Средневолжского математического общества. 2019. Т. 21. № 2. С. 149–161. DOI: <https://doi.org/10.15507/2079-6900.21.201902.149-163>
19. Кабанихин С. И., Шишленин М. А. Восстановление коэффициентов, зависящих от времени, в динамических обратных задачах по нелокальным данным // Марчуковские научные чтения–2017: тр. Междунар. науч. конф. Новосибирск, 2017. С. 364–369.
20. Смотрина Т. В. Состояние воды и релаксационные процессы в хитозановых пленках // Бутлеровские сообщения. 2012. Т. 29. № 2. С. 98–101.

*Поступила 25.02.2022; доработана после рецензирования 1.04.2022;
принята к публикации 25.05.2022*

REFERENCES

1. G. I. Nazarenko, I. Yu. Sugurova, S. P. Glyantsev, [*Wound, bandage, patient: a guide for doctors and nurses*], Meditsina Publ., Moscow, 2002 (In Russ.), 472 p.
2. Y. M. Qin, “Advanced wound dressings”, *Journal of the Textile Institute*, **92**:1 (2001), 127–138. DOI: <https://doi.org/10.1080/00405000108659563>
3. E. P. Feofilova, D. V. Nemtsev, V. M. Tereshina, V. P. Kozlov, “[Polyaminosaccharides of mycelial fungi: new biotechnological use and practical implications]”, *Applied Biochemistry and Microbiology*, **32**:5 (1996), 437–445 (In Russ.).
4. L. V. Gorovoi, V. N. Kosyakov, “[Sorptions properties of chitin and its derivatives]”, [*Chitin and chitosan: production, properties and application*], Moscow, 2002, 217–246 (In Russ.).
5. T. P. Alekseeva A. A. Rakhmetova, O. A. Bogoslovskaya, I. P. Olkhovskaya, A. N. Levov, A. V. Ilina, V. P. Varlamov, T. A. Baytukalov, N. N. Glushchenko, “Wound healing potential of chitosan and N-sulfosuccinoyl chitosan derivatives”, *Biology Bulletin*, **37**:4 (2010), 339–345. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1062359010040023>
6. E. I. Kulish, A. S. Shurshina, S. V. Kolesov, “Specific transport properties of medicinal chitosan films”, *Polymer Science. Series A*, **56**:3 (2014), 289–295. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0965545X14030080>
7. U. Conte, P. Colombo, A. Gazzaniga, A. La Manna, “Swelling-activated drug delivery systems”, *Biomaterials*, **9** (1988), 489–493. DOI: [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(88\)90043-9](https://doi.org/10.1016/0142-9612(88)90043-9)
8. P. Costa, L. M. Sousa Lobo, “Modeling and comparison of dissolution profiles”, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **13** (2003), 123–133. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/s0928-0987(01)00095-1)
9. I. Katzhendler, A. Hoffman, A. Goldberger, M. Grieman M., “Modeling of drug release from erodible tablets”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **86**:1 (1997), 110–115. DOI: <https://doi.org/10.1021/js9600538>
10. P. L. Ritger, N. A. Peppas, “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”, *Journal of Controlled Release*, **5** (1987), 23–26. DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(87\)90034-4](https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90034-4)
11. P. L. Ritger, N. A. Peppas, “A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swelling devices”, *Journal of Controlled Release*, **5** (1987), 37–42. DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(87\)90035-6](https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90035-6)
12. S. Siepmann, N. A. Peppas, “Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **48** (2001), 139–157. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(01\)00112-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00112-0)

13. A. O. Syromyasov, A. S. Shurshina, D. V. Galkin, “[Model of diffusion of medicine that is bonded inside an organic film]”, [*Mathematical modeling, numerical methods and software complexes named after E. V. Voskresensky*], Proceedings of the VIII International Scientific Youth School-Seminar (Saransk, 2018), 150–155 (In Russ.).
14. A. O. Syromyasov, A. S. Shurshina, D. V. Galkin, “[Diffusion of partly bonded medium from chitosan film with constant characteristics]”, *Vestnik Bashkirskogo universiteta*, **23**:4 (2018), 1100–1104 (In Russ.).
15. D. Hömberg, S. Lu, M. Yamamoto, “Uniqueness for an inverse problem for a nonlinear parabolic system with an integral term by one-point Dirichlet data”, *Journal of Differential Equations*, **266**:11 (2019), 7525–7544. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jde.2018.12.004>
16. Y. Y. Chen, J. I. Frankel, M. Keyhani, “A new front surface heat flux calibration for a 1-D nonlinear thermal system with a time-varying back boundary condition”, *Journal of Engineering Mathematics*, **105** (2017), 157–187. DOI: <https://doi.org/10.1007/S10665-016-9888-0>
17. A. F. Albu, V. I. Zubov, “Identification of thermal conductivity coefficient using a given temperature field”, *Computational Mathematics and Mathematical Physics*, **58**:10 (2018), 1585–1599. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0965542518100032>
18. I. V. Boikov, V. A. Ryazantsev, “[On the approximate method for determination of heat conduction coefficient]”, *Zhurnal SVMO*, **21**:2 (2019), 149–161 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15507/2079-6900.21.201902.149-163>
19. S. I. Kabanikhin, M. A. Shishlenin, “[Recovering time-dependent coefficients in dynamical inverse problems from nonlocal data]”, *Marchukovskiye Nauchnyye Chteniya – 2017*], Proceedings of International Scientific Conference, Novosibirsk, 2017, 364–369 (in Russ.).
20. T. V. Smotrina, “[State of water and relaxation processes in chitosan films]”, *Butlerovskiye Soobshcheniya*, **29**:2 (2012), 98–101 (In Russ.).

Submitted 25.02.2022; Revised 1.04.2022; Accepted 25.05.2022

The authors have read and approved the final manuscript.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.