

УДК 541.64:532.77

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАССОПЕРЕНОСА
НЕКОТОРЫХ МОДЕЛЬНЫХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
ЧЕРЕЗ МИКРОПОРИСТЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ МЕМБРАНЫ
В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ**

**Фельдштейн М. М., Петрухина О. О., Снегирева Н. С.,
Яворская Е. С., Кузнецова Н. Л., Васильев А. Е.,
Платэ Н. А.**

Изучена взаимосвязь между диффузионными характеристиками *n*-нитробензальдегида и гидрохлорида гидралазина в водных средах и структурой микропористых полимерных мембранных фильтров на основе эфиров целлюлозы. Показана применимость изученных мембран в качестве контролирующих элементов при создании макромолекулярных терапевтических систем для контролируемого непрерывного введения лекарственных веществ в организм.

Одним из наиболее перспективных направлений современной фармации является разработка макромолекулярных терапевтических систем для контролируемого непрерывного введения лекарственных веществ в организм человека по заранее заданной программе [1]. В качестве основного контролирующего элемента таких систем, открывающего возможность введения лекарственных веществ в организм больного со скоростью, не зависящей от времени, предложено, в частности, использовать микропористые полимерные мембранны [2], которые уже в настоящее время широко применяются в производстве медицинских препаратов, например в процессах стерилизующего фильтрования и тонкой очистки термолабильных растворов.

В соответствии с первым законом Фика величина скорости диффузии молекул через такие мембранны выражается уравнением

$$I = - \frac{eD}{\gamma} \cdot \frac{dc}{dx}, \quad (1)$$

где I — величина потока лекарственного вещества через мембрану, мг/см²·с (количество вещества, диффундирующего через единицу площади мембранны в единицу времени); e — пористость мембранны, см³/см³; γ — коэффициент извилистости пор, представляющий собой отношение длины пути при диффузии молекулы лекарственного вещества через мембрану к толщине мембранны, см/см; D — коэффициент диффузии вещества в мембране, см²/с; dc/dx — градиент концентрации вещества по обеим сторонам мембранны, мг/см⁴ [3].

Из уравнения (1) следует, что скорость диффузии вещества через мембрану определяется структурой мембранны. Коэффициент диффузии вещества через мембрану в свою очередь зависит от физико-химических свойств диффундирующего вещества (пенетранта) и диффузионной среды, а также от соотношения между геометрическими размерами пор мембранны и размерами молекул пенетранта [4]. Таким образом, решение вопроса о критериях отбора микропористых полимерных мембранны, пригодных для их использования в макромолекулярных терапевтических системах, предназначенных для контролируемого введения в организм лекарственных веществ, требует широкого экспериментального изучения взаимосвязи между диффузионными характеристиками веществ различного химического строения и структурными параметрами самих мембранны.

Цель данной работы — экспериментальное изучение диффузии некоторых модельных и лекарственных веществ через ряд отечественных и зару-

бежных микропористых мембран различной химической природы и структуры в водных средах.

В качестве пенетрантов использовали вещества, характеризующиеся ограниченной растворимостью в воде и легко определяемые с помощью УФ-спектрофотометрии: *n*-нитробензальдегид (НБА) и лекарственное вещество (гипотензивное средство) гидрохлорид гидралазина (ГХГ). В качестве диффузионной среды для изучения массопереноса применяли 1/15 M фосфатный буфер pH 7,20. Растворимость пенетрантов в диффузионной среде при 20°, определенная спектрофотометрически, составляла 0,62 мг/см³ для НБА и 49,00 мг/см³ для ГХГ.

Массоперенос осуществляли через полупроницаемые микропористые полимерные мембранные фильтры на основе нитрата и ацетата целлюлозы, характеристики которых представлены в табл. 1. Фильтры HAWP изготовлены фирмой Миллипор (США), остальные мембранны – опытные образцы.

Максимальный размер пор фильтров оценивали из данных о давлении вытеснения из пор смачивающей жидкости, приведенных в соответствие с результатами оценки эффективности задержания фильтрами частиц определенного размера [5]. Сведения о других структурных параметрах мембран (толщине, пористости и коэффициенте извилистости пор) получали в результате электронно-микроскопического изучения фильтров. Для этого готовили сколы образцов в жидким азоте, насыщали поверхности и сколы мембран слоем углерода и золота и полученные образцы просматривали в растровом электронном микроскопе ISM-50A (Джейл, Япония) при ускоряющем напряжении 15 кВ. Пористость мембран оценивали по электронным микрофотографиям поверхностей фильтров с помощью известной методики [6]. Толщины определяли из микрофотографий сколов мембран при небольшом увеличении, тогда как коэффициенты извилистости пор рассчитывали, анализируя микрофотографии сколов при большом увеличении.

Определение проницаемости мембран проводили в сконструированной нами ячейке (рис. 1). Суспензию испытуемого вещества в его насыщенном растворе в диффузионной среде заливали во внутреннюю камеру 1, снабженную магнитной мешалкой 3. Мембрану 4 крепили в герметично закрывающемся тefлоновом затворе 6, после чего внутреннюю камеру с затвором и врачающимися элементом магнитной мешалки погружали во внешнюю камеру 5, объем которой в 40 раз превышал объем внутренней камеры. Во внешнюю камеру заливали буферный раствор и уравнивали гидростатическое давление в обоих камерах с помощью капилляра 2.

Содержимое обеих камер непрерывно перемешивали. Концентрацию испытуемого вещества во внешней камере оценивали спектрофотометрически (спектрофотометр «Рус Unicam SP8-100», Великобритания) по предварительно построенным калибровочным графикам при $\lambda=269$ нм для НБА и $\lambda=305$ нм для ГХГ. Для этого из внешней камеры через заданные промежутки времени отбирали пробы объемом 1 см³. Проницаемость мембран для испытуемых веществ оценивали в терминах величины потока I вещества через единицу площади мембраны в единицу времени (мг/см²·с), т. е. в терминах удельной скорости диффузии.

Как следует из уравнения (1), величина потока вещества через мембрану или скорость выхода пенетранта из резервуара, ограниченного микропористой мембраной, будет постоянной в том случае, если не будет изменяться движущая сила диффузии, т. е. градиент концентрации испытуемого вещества. Далее принято следующее допущение: коэффициент диффузии вещества не зависит от его концентрации в диффузионной среде (при низких концентрациях вещества это вполне допустимо); концентрация пенетранта во внешней камере настолько мала, что ею можно пренебречь (это допустимо в условиях нашего эксперимента). Принимая концентрацию вещества в диффузионной среде во внутренней камере равной концентрации его насыщенного раствора, можем записать уравнение (1) в виде

$$I = \frac{\varepsilon D}{\gamma} \cdot \frac{c_s}{l}, \quad (2)$$

Характеристики мембранных фильтров

Таблица 1

Тип мембраны	Максимальный диаметр пор, мкм	Толщина мембраны, мкм	ε	γ
Нитроль-207	0,47	42	0,236	1,40
HAWP	0,47	140	0,754	1,20
ПНЦ-4	0,33	64	0,300	1,15
ПНЦ-5	0,33	90	0,303	1,15

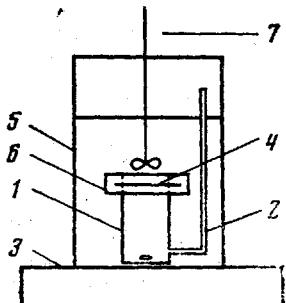


Рис. 1

Рис. 1. Ячейка для определения проницаемости мембран: 1 – внутренняя камера, 2 – капилляр для выравнивания гидростатического давления во внутренней и внешней камерах, 3 – магнитная мешалка, 4 – полимерная мембрана, 5 – внешняя камера, 6 – затвор для крепления мембранны, 7 – мешалка внешней камеры

Рис. 2. Зависимость количества НБА, продиффундированного через мембранны типа ПНЦ (1), Нитроль (2) и НАWP (3), от времени. $I=1,05 \cdot 10^{-4}$ (1); $1,5 \cdot 10^{-4}$ (2) и $1,6 \cdot 10^{-4} \text{ mg/cm}^2 \cdot \text{s}$ (3) при $\Delta t=4,3$ (1); 4,5 (2) и 4,6 mg (3)

где c_0 – концентрация насыщенного раствора вещества в диффузионной среде, mg/cm^3 ; l – толщина мембранны, см.

Как следует из уравнения (2), вводя в резервуар, ограниченный мембранный, супензию лекарственного вещества над его насыщенным раствором и поддерживая тем самым концентрацию насыщенного раствора пептранта в течение некоторого времени на постоянном уровне за счет избыточного количества твердой фазы супензии (перегрузки), можно добиться постоянной скорости диффузии вещества через мембранны (кинетика нулевого порядка) в том случае, если скорость растворения вещества выше скорости диффузии его через мембранны.

На рис. 2 представлены кинетические кривые диффузии НБА через микропористые мембранные фильтры различных типов. Как видно из рисунка, кинетические кривые для мембранных всех трех типов имеют два явно выраженных участка: линейный участок, где скорость диффузии испытуемого вещества через мембранны, определяемая как тангенс угла наклона прямой к оси абсцисс, остается постоянной (кинетика псевдонулевого порядка), и участок, на котором скорость диффузии замедляется в соответствии с кинетикой первого порядка. Проницаемость НБА через мембранны НАWP ($I=1,6 \cdot 10^{-4} \text{ mg/cm}^2 \cdot \text{s}$) и Нитроль ($I=1,5 \cdot 10^{-4} \text{ mg/cm}^2 \cdot \text{s}$) практически одинакова, тогда как проницаемость мембранны ПНЦ-5 ($I=1,05 \cdot 10^{-4}$) несколько ниже.

Подобный же вид имеют кинетические кривые диффузии ГХГ через мембранны Нитроль. Скорость диффузии ГХГ через мембранны Нитроль ($I=1,5 \cdot 10^{-2} \text{ mg/cm}^2 \cdot \text{s}$) оказалась на два порядка выше скорости диффузии НБА через ту же мембранны. Такая разница в проницаемости этих двух веществ через мембранны Нитроль объясняется значительным различием в их растворимости ($0,62 \text{ mg/cm}^3$ для НБА и $49,00 \text{ mg/cm}^3$ для ГХГ).

На рис. 3 представлена зависимость скорости диффузии НБА через мембранны Нитроль, определяемой как отношение величины тангенса угла наклона линейного участка кинетической кривой (либо касательной к нелинейному участку этой кривой) к площади мембранны, от времени. Время исчезновения перегрузки, т. е. полного растворения твердой фазы супензии, обозначено на рисунке стрелкой. Как видно из рисунка, точка перехода от кинетики нулевого порядка диффузии НБА к кинетике первого порядка в действительности соответствует моменту исчезновения перегрузки, который можно наблюдать и визуально. Подобный тип зависимо-

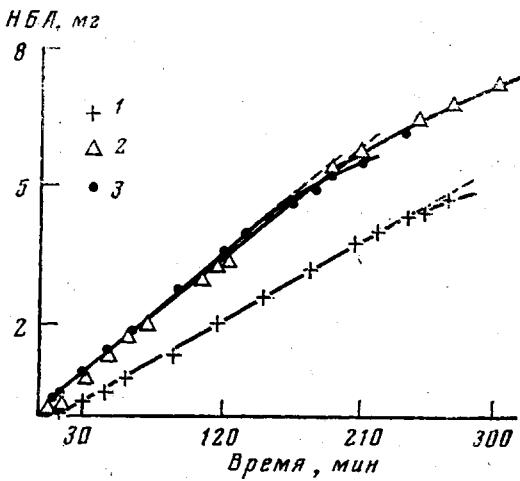


Рис. 2

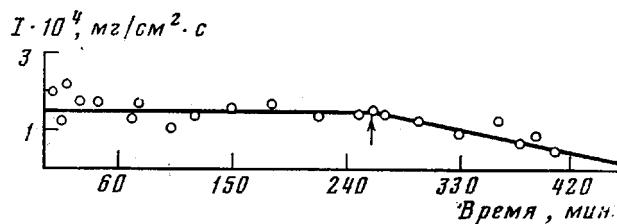


Рис. 3. Зависимость скорости диффузии НБА через мембрану типа Нитроль от времени

сти скорости диффузии НБА и ГХГ от времени характерен для всех типов испытанных мембран и при любых количествах твердой фазы диффундирующего вещества, соответствующих возможным длинам линейных участков на кинетических кривых. Зависимость количества пенетранта, про-диффундировавшего через мембранны всех изученных типов за время, соот-ветствующее окончанию линейного участка на кинетической кривой, от количества вещества в твердой фазе супензии (т. е. от величины пере-грузки) во всех случаях, как видно из рис. 4, выражается прямой линией, проходящей через начало координат и имеющей тангенс угла наклона, равный единице. Наблюдаемая корреляция, таким образом, убедительно свидетельствует о возможности регулирования в самых широких пределах сроков выделения лекарственного вещества из систем, ограниченных микропористыми полимерными мембранными, по закону кинетики нулевого порядка. Действительно, если саму величину скорости выхода лекар-ственного вещества из системы можно регулировать с помощью подбора мембранны соответствующей структуры (рис. 2), то сроки, в течение кото-рых выход лекарственного вещества будет осуществляться с постоянной скоростью, всецело определяются задаваемым количеством лекарственно-го вещества в твердой фазе над его насыщенным раствором в системе.

Проницаемость изученных мембран зависит от времени их инкубации в водной среде.

Из рис. 5 видно, что кинетическая кривая диффузии НБА через мем-бранны, предварительно не выдержанную в водной среде, имеет явно выра-женный S-образный характер за счет появления начального участка с замедленной скоростью диффузии (кривая 1). После инкубации мембранны в диффузионной среде начальный участок кривой полностью исчезает (кривая 2). Если для НБА длина начального нелинейного участка кине-тической кривой обычно не превышает 15 мин, то в случае диффузии ГХГ через предварительно не инкубированную в водной среде мембрану Нитроль длина начального участка замедленного переноса составляет 30 мин. Описанные явления объясняются, по-видимому, плохой смачи-ваемостью изученных мембранных фильтров водными растворами (угол смачивания водой поверхности фильтров из нитрата целлюлозы составляет 53° [7]). Данные микроскопии не показали какого-либо изменения структуры мембран в процессе массопереноса.

На основании приведенных в табл. 1 структурных характеристик мем-бранных фильтров по уравнению (2) были рассчитаны коэффициенты диффузии НБА и ГХГ через изученные мембранные фильтры (табл. 2).

Таблица 2

Эффективные коэффициенты диффузии НБА и ГХГ через мембранны

Тип мембранны	Пенетрант	Эффективный коэффициент диф- фузии $K \cdot 10^3$, $\text{cm}^2/\text{с}$
Нитроль-207	НБА	6,0
Нитроль-207	ГХГ	7,6
НАWP	НБА	5,8
ПНЦ-5	НБА	6,1

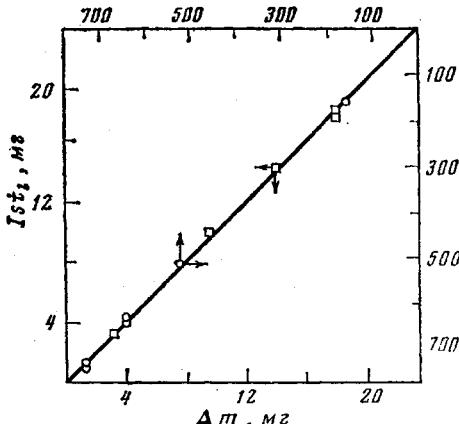


Рис. 4

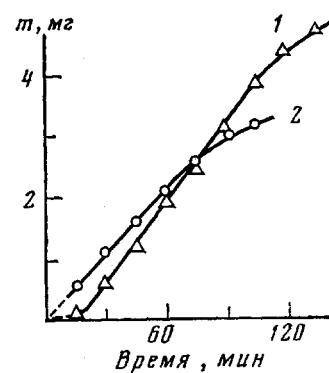


Рис. 5

Рис. 4. Зависимость количества НБА и ГХГ, продиффундировавших через мембрану за время, соответствующее окончанию линейного участка на кинетической кривой диффузии, от заданного количества вещества в твердой фазе над насыщенным раствором (перегрузки)

Рис. 5. Кинетические кривые диффузии НБА через мембрану типа Нитроль без предварительной инкубации (1) и после предварительного инкубирования в фосфатном буфер (pН 7,2) в течение 72 ч. $I=2,25 \cdot 10^{-1}$ (1) и $1,77 \cdot 10^{-4} \text{ мг}/\text{см}^2 \cdot \text{с}$ (2)

Следует иметь в виду, что из-за определенного сопротивления, оказываемого мембраной свободному переносу пенетранта из внутренней камеры во внешнюю, может иметь место осмотический поток растворителя, тормозящий диффузионный перенос пенетранта. В данной работе не исследовали влияния скорости перемешивания на массоперенос, поддерживая ее на постоянном уровне, что не позволило учесть вклад эффекта концентрационной поляризации у поверхностей мембранны, который может здесь проявиться. Поэтому вычисленные нами коэффициенты диффузии являются эффективными величинами.

Вместе с тем при постоянстве разности концентраций пенетранта по обе стороны мембранны на начальной стадии процесса переноса, соответствующей линейному участку на кривых рис. 2, суммарное сопротивление потоку, вызванное этими двумя явлениями, можно считать постоянной величиной и, видимо, незначительной. Последнее подтверждается тем фактором, что вычисленные нами эффективные коэффициенты по порядку величины соответствуют коэффициентам свободной диффузии в воде пенетрантов с близким к НБА и ГХГ значением ММ.

Анализируя данные табл. 2 и сравнивая их со структурными характеристиками мембранны, приведенными в табл. 1, можно видеть, что, несмотря на заметные различия в структуре изученных мембранных материалов, эффективные коэффициенты диффузии одного и того же пенетранта через разные фильтры различаются не столь значительно по сравнению с эффективными коэффициентами диффузии разных пенетрантов через одну и ту же мембрану.

Действительно, как свидетельствуют данные электронной микроскопии, приведенные на рис. 6, исследованные фильтрующие материалы относятся к двум структурным типам: Нитроль и ПНЦ к ячеистому, а HAWP — к глобуллярному. Фильтры Нитроль и ПНЦ характеризуются определенной степенью асимметрии по толщине: размер структурных элементов и пористость для них различны на разных поверхностях мембранны (для анизотропных материалов значение пористости, приведенное в табл. 1, соответствует ее значению на менее пористой поверхности). Несмотря на явно выраженную анизотропность структуры мембранны по толщине, способ их расположения в диффузионной ячейке практически не сказывается на проницаемости. В отличие от Нитроля и ПНЦ фильтры HAWP изотропны по толщине. Эффективный коэффициент диффузии

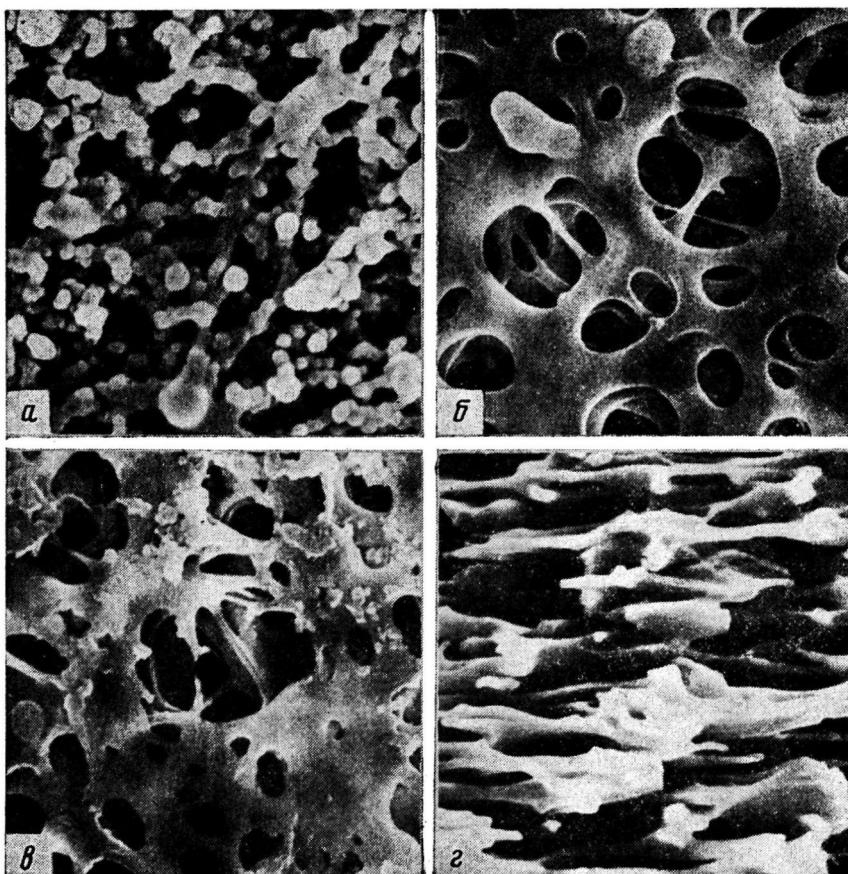


Рис. 6. Электронные микрофотографии поверхностей мембран типа HAWP (а), Нитроль (б) и PINC-5 (в) и участка поперечного скона мембранны типа Нитроль (г).

НБА практически не зависит от структурного типа мембраны, так же как и от размера пор, в диапазоне максимальных размеров 0,33–0,47 мкм, так как размеры пор в данном случае в ~100 раз превышают размеры молекул пенетранта. Следовательно, диффузию пенетранта через поры мембранны можно считать свободной.

Таким образом, приведенные нами экспериментальные данные показывают степень влияния структуры изученных мембран на процесс массо-переноса через них некоторых низкомолекулярных пенетрантов, а также свидетельствуют о возможности использования микропористых полимерных мембранных материалов при создании макромолекулярных терапевтических систем с контролируемой скоростью выхода лекарственных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Платэ Н. А., Васильев А. Е. Хим.-Фарм. ж., 1980, т. 14, № 7, с. 16.
2. Baker P. W., Lonsdale H. K. In: Controlled Release of Biologically Active Agents/ Ed. Tanquary A. C., Lacey R. E. N. Y.-L.: Plenum Press, 1976, p. 15.
3. Encycl. Polymer Sci. and Technol., 1968, v. 5, p. 65; 1968, v. 9, p. 795.
4. Beck R. E. Biochim. et biophys. acta, 1972, v. 255, № 2, p. 273.
5. Трофимов Н. А., Яворская Е. С., Снегирева Н. С., Киевман Г. Я., Каламова Н. И., Бикбаева С. С. В кн.: Тез. докл. II Всес. конф. по мембранным методам разделения смесей. Владимир: Всес. н.-и. ин-т синтетических смол, 1977, с. 131.
6. Кочурова Р. Н. Геометрические методы качественно-минералогического анализа горных пород. Л.: ЛГУ, 1957, с. 5, 27.
7. ГОСТ 8985-59.

Научно-исследовательский институт
по биологическим испытаниям
химических соединений

Всесоюзный научно-исследовательский
институт медицинских полимеров

Поступила в редакцию
24.IX.1981

**EXPERIMENTAL STUDY OF MASS TRANSFER OF SOME MODEL
AND DRUG COMPOUNDS THROUGH MICROPOROUS POLYMER
MEMBRANES IN AQUEOUS SOLUTIONS**

*Fel'dshtein M. M., Petrukhina O. O., Snegireva N. S.,
Yavorskaya Ye. S., Kuznetsova N. L., Vasil'ev A. Ye.,
Plate N. A.*

S u m m a r y

The correlation between diffusional characteristics of *p*-nitrobenzaldehyde and hydralazine hydrochloride in aqueous media and the structure of microporous membrane filters on the basis of cellulose esters has been studied. The possibility to apply these membranes as controlling elements at the creation of macromolecular therapeutic systems for controlled continuous introducing of drug compounds into the organism is shown.