

УДК 541(127+64):532.72

© 1990 г. А. Я. Полищук, Л. А. Зимина, Р. Ю. Косенко,
С. И. Белых, А. Л. Иорданский, Г. Е. Заиков

ДИФФУЗИОННО-КИНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ПОЛИМЕРНЫХ ДЕПО МАТРИЧНОГО ТИПА

В работе проведено исследование совместного переноса растворителя и лекарственного препарата в тройных системах сополимеры N-винилпирролидона – вода – диоксидип. Предложена математическая модель процессов переноса в указанных системах, которая подтверждена экспериментально. Установлен аномальный механизм сорбции воды в рассмотренных сополимерах, скорость которой чувствительна к степени гидрофильности материалов и содержанию препарата. Показано, что в зависимости от гидрофильности полимера меняется механизм высвобождения лекарственного вещества и найдены физико-химические параметры процесса высвобождения для каждой из рассмотренных систем. Полученные результаты позволили определить основные кинетические закономерности поведения систем полимер – растворитель – лекарственное вещество и дать рекомендации по их практическому применению.

Проблема создания полимерных материалов, являющихся носителями лекарственных препаратов, является в настоящее время чрезвычайно важной и актуальной с научной и практической точек зрения [1–3]. Полимерные матричные депо находят применение при эксплуатации прежде всего рассасывающихся полимерных изделий не только в медицине (хирургические шовные нити, штифты и другие изделия), но также в химической промышленности и в сельском хозяйстве [4].

Исследованные в настоящей работе композиции относятся к лекарственным матричным депо, содержащим препарат в свободной (химически же связанной) форме. Собственно диффузионный перенос лекарства в подобных депо не обеспечивает высвобождения препарата с постоянной скоростью. В этих условиях большое значение приобретают вопросы транспорта растворителя в полимер, который может стать лимитирующей стадией высвобождения. Поэтому целью настоящей работы явилось изучение термодинамических и кинетических аспектов взаимодействия в тройных системах полимер – растворитель – лекарственное вещество и определение физико-химических параметров данных систем для последующего прогнозирования кинетики высвобождения препаратов в зависимости от геометрии и структуры изделий (пленки, нити, разнотолщинность образцов), расположения препарата в матрице и других исходных характеристик.

Следует отметить, что исследование процессов переноса в подобных многокомпонентных системах представляет самостоятельный научный интерес, поскольку к настоящему времени описание механизма совместного транспорта растворителя и низкомолекулярных добавок в набухающих стеклообразных полимерах присутствует в литературе в весьма ограниченном объеме [5–8].

В работе исследовали пленки сополимеров N-винилпирролидона (ВП) с бутилметакрилатом и метилметакрилатом (ППБ и ПМ соответственно), различающиеся толщиной (23–120 мкм) и содержанием лекарственного препарата (0–0,2 г/г). Характеристики сополимеров представлены в табл. 1. Сополимеры содержат в своей макромолекуле гидрофильные (ВП) и гидрофобные звенья, что позволяет регулировать величину их влаго-

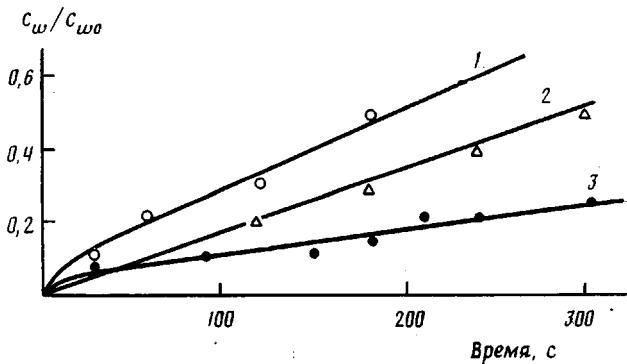


Рис. 1. Кинетика сорбции воды сополимерами ППБ-1 (1), ППМ-1 (2) и ППМ-2 (3) при $l=100$ мкм

поглощения и, как следствие, контролировать скорость высвобождения лекарственных препаратов из композиций на основе данного класса полимеров.

Влагопоглощение определяли весовым методом по отношению к массе набухшего образца. Время равновесной сорбции составляло 1 сут.

В качестве лекарственного вещества исследовали препарат антисептического действия — диоксидин [9]. За изменением концентрации препарата следили путем анализа проб, отбираемых через определенные промежутки времени. Эталоном служила дистilledированная вода. Спектр водного раствора диоксида имеет три максимума при 241, 259 и 374 нм. В работе анализировали два последних с коэффициентами экстинкции соответственно 30 800 и 13 350 л/моль·см. Калибровочные эксперименты показали, что при установленном в работе оптимальном соотношении навеска/объем воды, в который идет десорбция (50 мг/1 л), продукты полимеризации не влияют на результаты анализа. Изучение водных растворов диоксида показало, что препарат остается фотостабильным в течение 5 сут при концентрациях $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л и выше. Снижение концентрации раствора на порядок приводит к разложению препарата, о чем можно судить по уменьшению оптической плотности раствора во времени. При этом качественный вид спектра не меняется за исключением смещения нерабочего пика с 241 до 232 нм. В связи с тем, что время высвобождения диоксида в эксперименте 3 ч, считалось возможным не принимать факт разложения препарата во внимание. Все эксперименты проводили при 23°.

Одним из факторов, определяющих скорость переноса препарата, является структура полимера. Косвенная характеристика морфологического строения полимера — равновесная концентрация растворителя (влагопоглощение w). Несмотря на то, что по этому параметру можно судить только об относительном объеме аморфной фазы, большое количество данных свидетельствует о наличии прямой зависимости параметров переноса от величины влагопоглощения [10]. Ниже приведены данные равновесной сорбции воды исследованными полимерами (г воды/г набухшего полимера):

$$\text{ППБ-1} - 0,46 \pm 0,03; \quad \text{ППМ-1} - 0,25 \pm 0,02; \quad \text{ППМ-2} - 0,07 \pm 0,005$$

Сравнение влагопоглощения чистых полимеров различной толщины и матриц, содержащих диоксидин, показало, что в пределах ошибки эксперимента равновесная концентрация растворителя (воды) во всех случаях

Таблица 1
Характеристики сополимеров ППБ-1, ППМ-1, ППМ-2

Полимер	Содержание азота	Относительная вязкость 0,35%-ного раствора в хлороформе	Предел прочности на разрыв в пленке, Па	Относительное удлинение при разрыве, %	Содержание ВИ, г/г
ППБ-1	5,2–6,3	1,15–1,29	$10\text{--}12 \cdot 10^5$	250–300	0,7
ППМ-1	2,8–3,6	1,18–1,29	$32\text{--}36 \cdot 10^5$	80–100	0,4
ППМ-2	4,4	1,24	$33 \cdot 10^5$	5	0,2

чувствительна только к химической структуре полимера, что дает основание для предположения об однородности рассмотренных образцов, а также об отсутствии необратимого взаимодействия молекул растворителя с полимерной матрицей.

Кинетика сорбции воды пленками чистых полимеров представлена на рис. 1. Как видно, кинетические кривые имеют ярко выраженный линейный участок, что свидетельствует об аномальном (не диффузионном) характере переноса растворителя. Аналогичные зависимости были получены и на образцах, содержащих диоксидин. На основании современных представлений о транспорте растворителя в набухающих стеклообразных полимерных системах [5, 6, 8, 11] было предположено, что процесс взаимодействия воды с исследуемыми полимерами описывается уравнением

$$\frac{\partial c_w}{\partial t} = D_w \frac{\partial^2 c_w}{\partial x^2} - v \frac{\partial c_w}{\partial x} \quad \begin{cases} 0 < x < \frac{l}{2} \\ \frac{l}{2} < x < l \end{cases} \quad t > 0, \quad (1)$$

общее решение которого при краевых условиях

$$c_w(0, t) = c_w(l, t) = c_{w0} = w$$

$$c_w(x, 0) = 0, \quad c_w' \left(\frac{l}{2}, t \right) = 0 \quad (2)$$

имеет вид

$$c_w = \begin{cases} c_{w0} \left(1 - \frac{4}{l} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\alpha_n \sin \alpha_n x}{\alpha_n^2 + \frac{v^2}{4D_w^2}} \right) \exp \left(\frac{vx}{2D_w} - \left(\alpha_n^2 + \frac{v^2}{4D_w^2} \right) t \right), & 0 < x < \frac{l}{2} \\ c_{w0} \left(1 - \frac{4}{l} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\alpha_n \sin \alpha_n (l-x)}{\alpha_n^2 + \frac{v^2}{4D_w^2}} \right) \exp \left(\frac{v(l-x)}{2D_w} - \left(\alpha_n^2 + \frac{v^2}{4D_w^2} \right) t \right), & \frac{l}{2} < x < l, \end{cases} \quad (3)$$

где c_w , c_{w0} — концентрация воды в полимерной матрице и на границе с жидккой фазой; D_w — коэффициент диффузии воды в сухом полимере; v — скорость перемещения локального объема растворителя в полимере, контролируемая напряжением, возникающим в полимере вследствие набухания; l — толщина образца; α_n — решение уравнения

$$\alpha \cos \alpha x + \frac{v}{2D_w} \sin \alpha x = 0$$

Выражение (3) в силу своей громоздкости неудобно для решения обратной задачи, т. е. определения параметров переноса и механизма процесса по известным экспериментальным результатам.

Для этой цели можно воспользоваться частными решениями уравнения (1) относительно средней концентрации воды в полимере \bar{c}_w

$$\bar{c}_w = 2c_{w0} \left(\frac{D_w t}{\pi l^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad \text{при } t \ll \frac{l^2}{D_w} \quad (3a)$$

$$\bar{c}_w = 2c_{w0} \left(\frac{D_w t}{\pi l^2} \right)^{\frac{1}{2}} + \frac{vt}{l} c_{w0}, \quad (3b)$$

Таблица 2

Физико-химические параметры переноса воды сополимерами винилпирролидона

Полимер	Содержание препарата, г/г	$v \cdot 10^5$, см/с	$v_0 \cdot 10^5$	$v_d \cdot 10^6$	$D_w \cdot 10^6$, см ² /с
			см/с	см/с	
ППБ-1	0	2,0	$2,04 \pm 0,03$	$2,4 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,5$
	0,05	2,2			
	0,10	2,3			
	0,20	2,5			
ППМ-1	0	1,8	$1,86 \pm 0,05$	$3,9 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,4$
	0,05	2,1			
	0,10	2,3			
	0,20	2,6			
ППМ-2	0	0,8	$0,78 \pm 0,02$	$2,5 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$
	0,05	0,9			
	0,10	1,0			
	0,20	1,3			

а также

$$\bar{c}_w = \frac{vt}{l} c_{w0} \quad \text{при } t \gg \frac{4D_w}{\pi v^2} \quad (3в)$$

Решения (3б) и (3в) соответствуют движению фронта растворителя, изоконцентрационная точка которого X перемещается по закону

$$X = 2 \left(\frac{Dt}{\pi} \right)^{\frac{1}{2}} + vt \quad \text{или} \quad X = vt$$

В последнем случае лимитирующей стадией переноса растворителя становится его конвективная составляющая, что и иллюстрирует рис. 1. Сравнительный анализ параметров сорбции растворителя в пленках с различным содержанием диоксицина показал зависимость скорости перемещения локального объема растворителя от начальной концентрации препарата, что, по-видимому, связано с изменением напряжений в полимере при введении лекарственного вещества. В табл. 2 представлены физико-химические параметры переноса воды в исследованных полимерах, рассчитанные аналитическим и численным (на компьютере IBM PC/AT) способами. Как следует из таблицы, зависимость $v(c_{d0})$, где c_{d0} — начальная концентрация препарата в полимере, носит линейный характер $v = v_0 + v_d c_{d0}$, в то время как коэффициент диффузии определяется только природой полимера, что подтверждает корректность использования уравнения (1) для описания исследуемого процесса.

Из полученных данных следует, что скорость перемещения локального объема в чистых пленках v_0 определяется в первую очередь гидрофильностью материала и уменьшается с увеличением содержания гидрофобных групп в полимере. Аналогичная тенденция наблюдается и в изменении параметра v_d , для которого, однако, существенной оказывается и химическая структура мембранны.

Совместный транспорт воды и диоксицина в тройной системе полимер — растворитель — лекарственный препарат моделировался системой дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned} \frac{\partial c_w}{\partial x} &= D_w \frac{\partial^2 c_w}{\partial x^2} - (v_0 + v_d c_{d0}) \frac{\partial c_w}{\partial x} & 0 < x < \frac{l}{2} \\ && t > 0 \\ \frac{\partial c_d}{\partial x} &= D_d \frac{\partial^2 c_d}{\partial x^2} & 0 < x < X \\ && l - X < x < l \end{aligned} \quad (4)$$

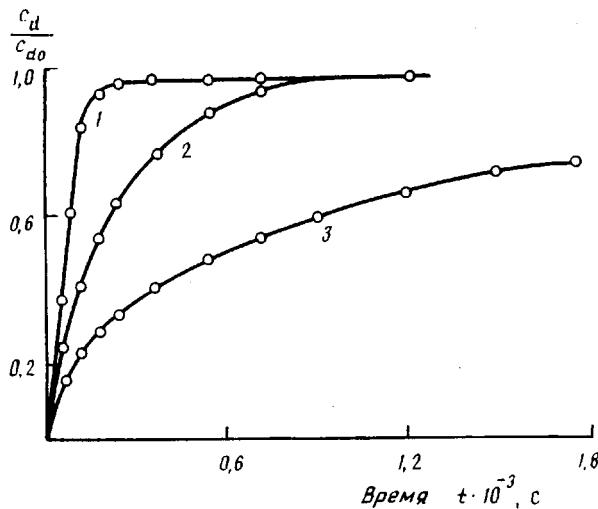


Рис. 2. Кинетика высвобождения диоксидина из сополимеров ППБ-1 (1), ППМ-1 (2) и ППМ-2 (3)

с краевыми условиями

$$\begin{aligned} c_w(0, t) &= c_w(l, t) = c_{w0}, & c_w'\left(\frac{l}{2}, t\right) &= 0 \\ c_d(0, t) &= c_d(l, t) = 0 \\ c_d(X, t) &= c_d(l-X) = c_{d0} \\ c_w(x, 0) &= 0, & c_d(x, 0) &= c_{d0}, \end{aligned} \tag{5}$$

где c_d , D_d — концентрация диоксидина в матрице и его коэффициент диффузии в набухшем полимере; X — координата изоконцентрационной точки растворителя, соответствующей переходу из стеклообразного в набухшее состояние. Диффузией препарата в сухом полимере пренебрегали и считали его концентрацию в ненабухшей части пленки постоянной и равной c_{d0} . Предполагалось, что сополимеры находятся в стеклообразном состоянии при значениях $w \ll 0,03$ г/г.

Анализ системы (4) с краевыми условиями (5) показал, что перенос растворителя является лимитирующей стадией высвобождения препарата при выполнении соотношения $vl \ll D_d$. При этом решение (4) относительно средней концентрации лекарства, десорбирующегося в раствор \bar{c}_d , принимает вид

$$\bar{c}_d = \frac{vt}{L} c_{d0},$$

где L — линейный размер десорбционной ячейки. В случае $vl \gg D_d$ процесс высвобождения идет на фоне установившейся концентрации воды в полимере и носит чисто диффузионный характер

$$\frac{c_d}{c_{d0}} = \frac{l}{L} \left(1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{1}{(2k+1)^2} e^{-\frac{\pi^2(2k+1)^2 Dt}{l^2}} \right)$$

Если же параметры переноса воды и препарата являются величинами одного порядка, необходимо учитывать оба процесса: как сорбцию растворителя, так и собственно перенос лекарственного вещества. В этом варианте система (4) не имеет аналитического решения относительно концентрации высвобождающегося препарата.

Следствия из предложенной модели нашли экспериментальное подтверждение. Было установлено, что механизм высвобождения препарата определяется гидрофильностью полимерной матрицы (рис. 2). Так, для

Таблица 3

Коэффициенты диффузии диоксицина в сополимере ППМ-2

Исходное содержание препарата, г/г	c_{d0} , мг/г	$D_d \cdot 10^6$, см ² /с
0,05	5	$3,6 \pm 0,3$
0,10	6	$4,2 \pm 0,4$
0,20	70	$5,1 \pm 0,5$

пленок ППБ-1, характеризующихся наибольшим влагопоглощением, кинетические кривые высвобождения диоксицина имели стационарный участок и скорость высвобождения, равную скорости сорбции воды данным полимером, что свидетельствует о лимитировании переноса лекарства сорбционной стадией. Для наименее гидрофильного материала ППМ-2 наблюдался чисто диффузионный механизм высвобождения диоксицина (табл. 3). Наконец, в случае ППМ-1, занимающим по влагопоглощению промежуточное значение, кинетическая кривая высвобождения имела сложный характер без выраженных стационарного и диффузионного участков. Коэффициент диффузии препарата в ППМ-1, оказавшийся равным $6,2 \cdot 10^{-8}$ см²/с, определялся путем численного моделирования (рис. 2).

Исследование зависимости параметров переноса лекарственного препарата от его начального содержания в матрице показало, что в отличие от сополимеров, сорбирующих значительное количество влаги (ППБ-1, ППМ-1), в умеренно гидрофильных пленках ППМ-2 измеренные коэффициенты диффузии диоксицина являются возрастающей функцией его начальной концентрации в матрице. Более того, для данного полимера характерно существование связанный формы препарата, не высвобождающейся из матрицы при ее взаимодействии с растворителем. Указанная корреляция между D_d , концентрацией свободной формы препарата, которую в данном случае логично считать равной c_{d0} , и его исходным содержанием приведены в табл. 3. Существование неподвижной формы диоксицина в ППМ-2 может быть объяснено недоступностью для растворителя некоторых зон данного полимера, что является достаточно характерным фактом взаимодействия воды с умеренно гидрофильными материалами [12]. Для гидрофильных образцов ППБ, ППМ-1, характеризующихся практически полным высвобождением препарата, концентрационной зависимости параметров переноса не наблюдалось.

Полученные в результате настоящего исследования представления о механизме совместного переноса в системе полимер – растворитель – лекарственное вещество и найденные физико-химические параметры рассмотренных систем позволяют прогнозировать эксплуатационные характеристики изделий, предназначенных для пролонгированного высвобождения лекарственных препаратов. Регулирование скорости высвобождения может осуществляться при известных параметрах системы за счет изменения краевых условий, как, например, геометрии образцов и т. п. При этом следует иметь в виду два противоположных, с практической точки зрения, эффекта, которые следуют из полученных результатов. С одной стороны, сополимеры, обладающие наибольшей гидрофильностью, обеспечивают высвобождение препарата с постоянной скоростью, которая, однако, слишком велика, чтобы удовлетворять современным требованиям к полимерным системам пролонгированного действия [13, 14]. В то же время использование матриц, характеризующихся сравнительно длительным высвобождением, сопряжено с отсутствием конвективной составляющей в кинетике десорбции препарата и соответственно с исчезновением пролонгированного эффекта. На наш взгляд, решить указанную проблему можно путем создания многослойных матричных систем с заданным гидрофильно-гидрофобным балансом, позволяющим регулировать как механизм, так и скорость высвобождения лекарственных веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sanders H. J.* // Chem. Engng News. 1985. V. 63. P. 30.
2. *Iosida Yasuhiko, Isii Sigeru* // Chem. Industr. Japan. 1988. V. 39. № 1. P. 141.
3. Medical Applications of Controlled Released. V. 2/Ed. by Langer R. S., Wise D. L., Boca Raton Florida, 1984. 229 p.
4. *Платэ Н. А., Валуев Л. И.* Полимеры в контакте с живым организмом. Вып. 8. М., 1987. 48 с.
5. *Peppas N. A.* // Polymer News. 1985. V. 10. № 2. P. 204.
6. *Duncan R., Kopecek J.* // Advances Polymer Sci. 1984. V. 4. № 1. P. 51.
7. *Lee P. I.* // J. Controll Release. 1986. V. 4. № 1. P. 1.
8. *Zaikov G. E., Jordanskii A. L., Markin V. S.* Diffusion of Electrolytes in Polymers. Utrecht, 1988. 321 p.
9. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. Ч. 2. М., 1984. С. 298.
10. *Косенко Р. Ю., Мадюскин Н. Н., Ханларов Т. Г., Иорданский А. Л., Заиков Г. Е.* // Хим.-фармацевт. журн. 1988. № 5. С. 600.
11. *Заиков Г. Е., Иорданский А. Л., Маркин В. С.* Диффузия электролитов в полимерах. М., 1984. 237 с.
12. *Разумовский Л. П., Маркин В. С., Заиков Г. Е.* // Высокомолек. соед. А. 1985. Т. 27. № 4. С. 675.
13. *Тенцова А. И., Добротворский А. Е., Егорова Т. Н.* // Фармация. 1985. № 5. С. 82.
14. *Zaikov G. E., Jordanskii A. L., Livshitz V. S.* // J. Polymer Degrad. and Stab. 1986. V. 15. № 3. P. 327.

Институт химической физики
АН СССР

Поступила в редакцию
02.10.89

A. Ya. Polishchuk, L. A. Zimina, R. Yu. Kosenko, S. I. Belykh,
A. L. Jordanskii, G. Ye. Zaikov

DIFFUSION-KINETIC REGULARITIES OF THE DRUG SUBSTANCES RELEASE FROM POLYMER MATRICES

Summary

The joint transfer of a solvent and a drug in triple systems – N-vinylpyrrolidone copolymers – water – dioxydine has been studied. The mathematical model of transfer processes in these systems was proposed and experimentally confirmed. The anomalous mechanism of water sorption was observed with the rate being sensitive to the degree of hydrophilicity of a material and to the drug content. Hydrophilicity of a polymer was shown to affect the mechanism of the drug release. The physico-chemical parameters of the release process were found for all systems under study. From obtained results the main kinetic regularities of the polymer – solvent – drug systems behaviour were determined and recommendations for their application were given.