

УДК 541.64 : 532.72.

## СОВМЕСТНЫЙ ПЕРЕНОС РАСТВОРИТЕЛЯ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЕЩЕСТВ В НАБУХАЮЩИХ СТЕКЛООБРАЗНЫХ ПОЛИМЕРАХ

© 1993 г. А. Я. Полищук, Л. А. Зимина, Н. Н. Мадюскин, Г. Е. Заиков

*Институт химической физики им. Н.Н. Семёнова Российской академии наук*

117977 Москва, ул. Косыгина, 4

Поступила в редакцию 12.04.92 г.

На основании экспериментальных данных предложена математическая модель, описывающая совместный транспорт воды и низкомолекулярных веществ в гидрофильных полимерах. Модель учитывает набухание матрицы вследствие сорбции растворителя, существование связанной формы низкомолекулярного компонента и некоторые другие физико-химические процессы. Используемые зависимости параметров многокомпонентного переноса от концентрации компонентов и механических свойств полимера обоснованы экспериментальными результатами. Различные соотношения между этими параметрами дают возможность предсказать закономерности многокомпонентного транспорта в гидрофильных полимерах. Этапировано на примере конкретных полимерных систем матричного типа, используемых для контролируемого высвобождения лекарственных препаратов.

Исследование совместного переноса растворителя и низкомолекулярных компонентов в набухающих стеклообразных полимерах представляет большой интерес по двум основным причинам. Во-первых, теория многокомпонентного транспорта в подобных системах к настоящему времени рассмотрена в теоретическом плане в весьма ограниченном числе работ [1, 2]. Во-вторых, актуальным является и практический аспект данных исследований, например создание терапевтических полимерных систем матричного типа с программируемой скоростью высвобождения лекарственного препарата, где для регулирования кинетики переноса лекарственного вещества необходима полная информация о механизме взаимодействия в системе полимер–расторвитель–препарат.

Предыдущее рассмотрение такой системы [1] касалось высвобождения диоксида из матриц различной степени гидрофильности и опиралось на феноменологическое уравнение переноса растворителя.

$$\frac{dc_w}{dt} = D_w \Delta c_w - v \nabla c_w,$$

где  $c_w$  – концентрация растворителя в полимере,  $D_w$  – коэффициент диффузии воды,  $v$  – так называемая скорость перемещения локального объема растворителя.

В работе [1] было показано, что  $v$  является функцией концентрации лекарственного вещества и, в соответствии с предположениями работы [3], это объяснялось изменением напряжений в полимере как в процессе набухания, так и в процессе высвобождения препарата. В то же время

оставался открытый вопрос: почему изменение напряжений определяет именно такую зависимость скорости сорбции? В настоящей работе делается попытка найти ответ на данный вопрос в рамках модели переноса растворителя в набухающих полимерах, предложенной и экспериментально подтвержденной в работах [3–5].

Основываясь на данной концепции переноса растворителя, мы также ставили своей целью решение более общей задачи – моделирование совместного транспорта воды и низкомолекулярного вещества в гидрофильных стеклообразных полимерах.

### *Экспериментальные предпосылки модели*

Прежде чем перейти к обсуждению предлагаемой модели переноса в трехкомпонентной системе полимер–вода–низкомолекулярное вещество, кратко остановимся на экспериментальных результатах, характеризующих диффузионно-кинетические процессы в подобной системе [1], где в качестве наполнителя исследовался лекарственный препарат диоксидин.

На рис. 1 представлены кинетические кривые сорбции воды сopolимерами N-винилпирролидона с бутил- (ППБ-1, рис. 1, кривая 1) и метилметакрилатом (ППМ-1, рис. 1, кривая 2 и ППМ-2, рис. 1, кривая 3). Указанные полимеры характеризуются содержанием гидрофильных групп 0.7 (ППБ-1); 0.4 (ППМ-1); 0.2 (ППМ-2) и соответствующей равновесной концентрацией воды в набухшем полимере (0.46; 0.23 и 0.07 г/г). Основной

кинетической закономерностью сорбции воды сополимерами N-винилпирролидона является, как видно из рисунка, наличие линейного участка, известного в литературе как случай II [4, 6]. Отметив увеличение скорости сорбции при переходе от умеренно (ППМ-2) к высокогидрофильным полимерам, обратимся к рис. 2, который показывает, что введение лекарственного препарата также способствует возрастанию скорости переноса растворителя в полимере. Аналогичные тенденции наблюдались при изучении транспортных характеристик воды в ПВС в зависимости от содержания в полимере ацетата натрия (рис. 2б) [7].

В работе [1] также показано, что механизм высвобождения препарата определяется гидрофильностью полимерной матрицы (рис. 3). Для пленок ППБ-1, характеризующихся наибольшим влагопоглощением, кинетические кривые высвобождения диоксидина имели стационарный участок и скорость высвобождения, равную скорости сорбции воды данным полимером. Для наименее гидрофильного материала ППМ-2 наблюдался чисто диффузионный механизм высвобождения диоксидина, причем коэффициент диффузии препарата ( $D = 3.6 \times 10^{-9} - 5.1 \times 10^{-9} \text{ см}^2/\text{с}$ ) зависел от его начального содержания в полимере. Наконец, в случае ППМ-1, занимающем по влагопоглощению промежуточное значение, кинетическая кривая высвобождения имела сложный характер без выраженных стационарного и диффузионного участков. Исследование зависимости параметров переноса лекарственного препарата от его начального содержания в матрице показало, что в отличие от сополимеров, сорбирующих значительное количество влаги (ППБ, ППМ-1), в умеренно гидрофильных пленках ППМ-2 измеренные коэффициенты диффузии диоксидина являются возрастающей функцией его начальной концентрации в матрице. Более того, для данного полимера характерно существование связанной формы препарата, не высвобождающегося из матрицы при ее взаимодействии с растворителем. Существование неподвижной формы диоксидина в ППМ-2 объяснялось [1] недоступностью для растворителя некоторых зон данного полимера, что является достаточно характерным фактом взаимодействия воды с умеренно гидрофильными материалами [8, 9]. Для гидрофильных образцов ППБ, ППМ-1, характеризующихся практически полным высвобождением препарата, концентрационной зависимости параметров переноса не наблюдали.

Другим объяснением наблюдаемого эффекта является то, что в случае ППМ-2 концентрация препарата значительно превышает его растворимость в полимере и в воде, находящейся в матрице. По мере высвобождения препарата нерастворенная его часть растворяется и становится подвижной. К настоящему времени мы располагаем

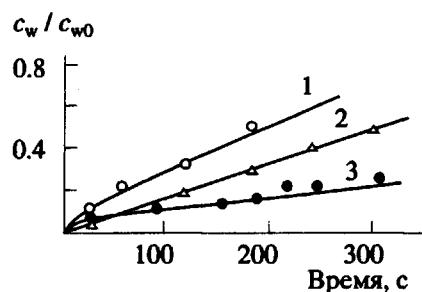


Рис. 1. Кинетические кривые сорбции воды сополимерами N-винилпирролидона ППБ-1 (1), ППМ-1 (2) и ППМ-2 (3),  $l = 100 \text{ мкм}$ .

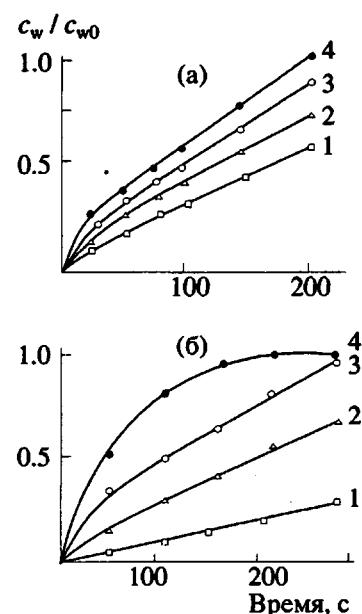


Рис. 2. Кинетика сорбции воды гидрофильными полимерами при различном содержании наполнителя. а: ППБ-1 – диоксидин; содержание наполнителя 0 (1); 0.05 (2); 0.1 (3); 0.2 г/г (4); б: ПВС – NaAc (содержание наполнителя) 0 (1);  $7.5 \times 10^{-3}$  (2); 0.02 (3); 0.04 г/г (4).  $l = 100 \text{ мкм}$ .

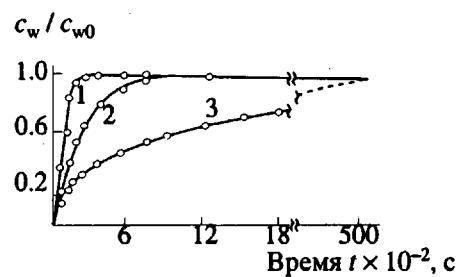


Рис. 3. Кинетика высвобождения диоксидина из полимеров ППБ-1 (1), ППМ-1 (2), ППМ-2 (3) различной степени гидрофильности.  $M_t, M_\infty$  — значения массы препарата, высвободившейся из полимера к моменту времени  $t$ , и всего препарата соответственно.

экспериментальными данными, позволяющими считать последнее предположение более логичным (рис. 3, кривая 3).

Приведенные выше экспериментальные результаты были поставлены в соответствие с данными математического моделирования.

*Релаксационная модель транспортных процессов в системе полимер–растворитель–наполнитель (лекарственное вещество)*

Ниже используются следующие условные обозначения:  $c_w$  – концентрация растворителя в полимере;  $c_s$  – концентрация наполнителя в полимере;  $c_{ss}$  – концентрация растворенной формы наполнителя в полимере;  $a_s$  – активность наполнителя в полимере;  $c_s^0$  – концентрация насыщенного раствора наполнителя в полимере;  $S$  – растворимость наполнителя в полимере;  $D_w$  – фиксовский коэффициент диффузии воды в полимере;  $D_{ts}$  – термодинамический коэффициент диффузии наполнителя в полимере;  $l$  – толщина полимерной пленки;  $f$  – механическое напряжение набухания;  $s$  – относительное удлинение при набухании;  $G_0$ ,  $G_\infty$  – начальный и конечный модули эластичности;  $\beta$  – частота релаксации напряжений. Остальные параметры вводятся в тексте.

За основу была взята максвелловская модель релаксации напряжений, учитывающая взаимосвязь между вязкостью, модулем эластичности и частотой релаксации напряжений. По-видимому, Петропулос [4] был одним из первых, кто применил модель Максвелла именно для явлений набухания, предложив описание переноса растворителя следующим уравнением

$$\frac{dc_w}{dt} = \frac{\partial}{\partial x}(D_w) \frac{\partial c_w}{\partial x}, \quad 0 < x < l, \quad (1)$$

где

$$D_w = D_{w0} \exp(k_{w1}c_w + k_{w2}f), \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial t} &= (G_0 - G_\infty) \frac{\partial s}{\partial t} + \frac{\partial(sG_\infty)}{\partial t} + \\ &+ ((G_0 - G_\infty)^{-1} \frac{\partial(G_0 - G_\infty)}{\partial t} - \beta)(f - sG_\infty), \end{aligned} \quad (3)$$

$$s = (1 + k_s c_w)^{-1} - 1.$$

Выражения (2) и (3) записаны в виде, который использовали при интегрировании; эта форма записи лишь незначительно отличается от оригинала [4].

Наиболее принципиальным моментом настоящего исследования является выбор зависимостей основных параметров, входящих в уравнение (1) и выражения (2, 3) от концентраций растворителя и наполнителя. Поэтому на обосновании выбранных зависимостей остановимся подробнее.

Прежде всего отметим, что предлагаемые ниже зависимости коэффициентов диффузии растворителя и низкомолекулярного вещества согласуются с теорией свободного объема. Поэтому выражение (2) не содержит в явном виде концентрацию низкомолекулярного компонента.

Очевидно, что в неявном виде такая зависимость будет присутствовать благодаря зависимости  $f(c_s)$ . Как и авторы [4] (и на том же основании), предполагаем синхронное изменение начального и конечного модулей эластичности

$$G_0 = G_{00}g(c_w, c_s),$$

$$G_\infty = G_{\infty 0}g(c_w, c_s).$$

Предположение о том, что с ростом концентрации растворителя уменьшается модуль эластичности полимера, было подтверждено экспериментально путем сравнения механических свойств пленок, содержащих воду, находящуюся в равновесии с парами  $H_2O$  в атмосфере, и пленок, высущенных при пониженном давлении. Следует также отметить значительное изменение модуля при переходе от гидрофильного ППБ-1 к умеренно гидрофильному ППМ-2. Как и в предыдущей работе [1], предполагали, что по своим свойствам ППМ-1 занимает промежуточное положение. В то же время введение лекарственного препарата увеличивало значение модуля эластичности, что позволяло говорить о противоположном влиянии растворителя и наполнителя на механические свойства данного набора полимеров.

Как известно, эмпирические зависимости механических параметров от концентрации растворителя и наполнителя [10, 11] носят полиномиальный характер, что практически исключает их дальнейшее теоретическое обоснование. Поэтому с нашей точки зрения более логичным является использование экспоненциальных выражений, что применительно к изложенному выше дает

$$G_0 = G_{00} \exp(-k_{g1}c_w + k_{g2}c_s),$$

$$G_\infty = G_{\infty 0} \exp(-k_{g1}c_w + k_{g2}c_s).$$

Здесь и далее предполагается, что все кинетические константы положительны.

Достаточно неожиданными оказались результаты исследования зависимости частоты релаксации напряжений от  $c_w$  и  $c_s$ . Было установлено, что увеличение содержания воды и лекарственного вещества ускоряет процессы структурного перехода во всех рассмотренных полимерах, т.е. оба компонента воздействуют на релаксационные свойства полимера в одном направлении. Неожиданность полученного результата заключается в том, что, будучи связанной с модулем эластичности и вязкостью полимера  $\eta$  соотношением

$$\beta = G / \eta,$$

частота релаксации, как правило, увеличивается при таких явлениях, как пластификация, когда падение вязкости более заметно по сравнению с уменьшением модуля. В рассматриваемой системе это наблюдается для взаимодействия полимера с водой. Однако прямой взаимосвязи между  $G$ ,  $\eta$  (а следовательно, и  $\beta$ ) не существует. Это косвенно подтверждается, например, при сравнении исходных характеристик данных сополиме-

ров, которые при практически одной и той же вязкости отличаются по значениям модуля на порядки. Тем не менее своеобразная совокупность зависимостей  $\beta(C_s)$ ,  $G(C_s)$  требует, безусловно, более углубленного исследования.

В соответствии с полученными результатами запишем

$$\beta = \beta_0 \exp(k_{d1}c_w + k_{d2}c_s).$$

Для процесса переноса лекарственного вещества в полимере рассматриваем уравнение, предложенное в работе [2] и учитывающее, что содержание препарата в матрице может превышать его растворимость как в полимере, так и в воде, находящейся в матрице.

$$\begin{aligned} \frac{\partial c_s}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial x}(D_{Ts}S)\frac{\partial a_s}{\partial x} \text{ при } c_s \leq S, 0 < x < l, \\ c_s &= c_{s0} \text{ при } c_s > S, \end{aligned} \quad (4)$$

где  $D_{Ts} = D_{Ts0} \exp(-k_{w3}/c_w)$  соответствует зависимости, следующей из теории свободного объема.

В настоящем исследовании мы ориентировались на изложенные выше экспериментальные результаты. В то же время предложенные уравнения, как и схема расчета, описываемая ниже, легко могут быть распространены и на более общие случаи путем произвольного изменения знака констант или характера зависимости коэффициентов диффузии.

Сказанное выше относится и к возможности широкого варьирования краевых условий, которые в нашем случае были выбраны следующим образом:

$$\begin{aligned} c_w(0, t) &= c_w(l, t) = c_{w0}, \\ c_s(0, t) &= c_s(l, t) = 0, \\ c_w(x, 0) &= 0, \\ c_s(x, 0) &= c_{s0}, \end{aligned}$$

где  $c_{w0}$  – равновесное значение концентрации воды в полимере,  $c_{s0}$  – начальное содержание лекарственного вещества в полимере.

### Процедура расчета

Безразмерные переменные были выбраны следующим образом:

$$\begin{aligned} \bar{x} &= x/l, & \bar{D}_w &= D_w/D_{w0}, & \bar{k}_{w1} &= k_{w1}c_{w0}, \\ \bar{t} &= D_{w0}t/l^2, & \bar{D}_{Ts} &= D_{Ts}D_{w0}, & \bar{k}_{w2} &= k_{w2}G_{\infty 0}, \\ \bar{c}_w &= c_w/c_{w0}, & \bar{f} &= f/G_{\infty 0}, & \bar{k}_s &= k_s c_{w0}, \\ \bar{c}_s &= c_s/c_{s0}, & \bar{G}_0 &= G_0/G_{\infty 0}, & \bar{k}_{d1} &= k_{d1}c_{w0}, \\ \bar{c}_{ss} &= c_{ss}/c_{s0}, & \bar{G}_{\infty} &= G_{\infty}/G_{\infty 0}, & \bar{k}_{d2} &= k_{d2}c_{s0}, \\ \bar{c}_s^0 &= c_s^0/c_{s0}, & \beta &= \beta l^2/D_{w0}, & \bar{k}_{g1} &= k_{g1}c_{w0}, \\ \bar{S} &= S/c_{s0}, & \beta_0 &= \beta_0 l^2/D_{w0}, & \bar{k}_{g2} &= k_{g2}c_{s0}, \\ \bar{k}_{w3} &= k_{w3}c_{w0}. \end{aligned}$$

Вводя параметры  $\bar{G}_1 = \bar{G}_0 - \bar{G}_{\infty}$  и  $\bar{f}_1 = \bar{f} - s\bar{G}_{\infty}$ , а также используя выражения для  $S$  и  $c_{ss}$  [2]

$$S = k\bar{V}c_w c_s^0,$$

$$c_{ss} = k\bar{V}c_w a_s c_s^0,$$

получаем уравнения переноса растворителя

$$\frac{\partial \bar{c}_w}{\partial \bar{t}} = \frac{\partial}{\partial \bar{x}}(\bar{D}_w)\frac{\partial \bar{c}_w}{\partial \bar{x}}, \quad 0 < \bar{x} < 1 (1')$$

и низкомолекулярного вещества

$$c_s = \begin{cases} 1 & \text{при } \bar{c}_s > \bar{S} \\ \bar{c}_{ss}: \frac{\partial \bar{c}_{ss}}{\partial \bar{t}} = \frac{\partial (\bar{D}_{Ts})}{\partial \bar{x}} \frac{\partial (\bar{c}_{ss}/\bar{c}_w)}{\partial \bar{x}} & \text{при } \bar{c}_s \leq \bar{S} \end{cases} \quad (4')$$

с краевыми условиями

$$\bar{c}_w(0, \bar{t}) = \bar{c}_w(1, \bar{t}) = 1,$$

$$\bar{c}_s(0, \bar{t}) = \bar{c}_s(1, \bar{t}) = 0,$$

$$\bar{c}_w(\bar{x}, 0) = 0,$$

$$\bar{c}_s(\bar{x}, 0) = 1,$$

где

$$\bar{D}_w = \exp(\bar{k}_{w1}\bar{c}_w + \bar{k}_{w2}(\bar{f}_1 + s\bar{G}_{\infty})),$$

$$\bar{D}_{Ts} = D_{Ts0} \exp(-(1 + \bar{k}_{ws}\bar{c}_w)^{-1}) / D_{w0},$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial \bar{f}_1}{\partial \bar{t}} &= \bar{G}_1(\bar{k}_s/(1 + \bar{k}_s\bar{c}_w)^2) \frac{\partial \bar{c}_w}{\partial \bar{t}} + \\ &+ ((k_{g2}\frac{\partial \bar{c}_s}{\partial \bar{t}} - \bar{k}_{g1}\frac{\partial \bar{c}_w}{\partial \bar{t}})/\bar{G}_1 - \bar{\beta})\bar{f}_1, \\ \beta &= \beta_0 \exp(k_{d1}c_w + k_{d2}c_s), \\ f_1(0) &= 0, s(0) = 0. \end{aligned}$$

Предположим, что  $h$  – шаг по  $\bar{x}$ :  $j = 0, 1, \dots, n$ ;  $nh = 1$ . Отметим, не нарушая общности дальнейших рассуждений, что в данной работе  $h$ , как правило, выбиралось равным 0.01.

Предположим далее, что все функции  $c_{wj}(\tau)$ ,  $c_{sj}(\tau)$ ,  $f_{lj}(\tau)$  определены, непрерывны и имеют непрерывные производные на всех интервалах  $(idt, (i+1)dt)$ , где  $dt$  – шаг по  $t$ , а  $i = 0, 1, \dots, \infty$ .

Тогда система уравнений (1'), (4') преобразуется в систему обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка

$$\frac{dc_{wj}}{d\tau} = q_w - p_w c_{wj}$$

$$\frac{dc_{sj}}{d\tau} = \begin{cases} 0 & \text{при } c_{sj+1} \geq \bar{S} \\ q_s - p_s c & \text{при } c_{sj+1} < \bar{S} \end{cases}$$

$$\frac{df_{lj}}{d\tau} = q_f - p_f f_{lj}$$

с начальными условиями

$$c_{wj}(idt) = c_{wij},$$

$$c_{sj}(idt) = c_{sij},$$

$$f_{lj}(idt) = f_{lij},$$

где

$$q_w = (D_{i+1,j+1}c_{i+1,j+1} + D_{i,j-1}c_{wi,j-1} + D_{ij}(c_{wi+1,j+1} + c_{wi,j-1})) / 2h^2,$$

$$p_w = (D_{i+1,j+1} - 2D_{ij} + D_{i,j-1}),$$

$$q_s = (D_{ij}^{Ts}(c_{si+1,j+1} + c_{si,j-1}) + (D_{i+1,j+1}^{Ts}c_{si+1,j+1}/c_{wi+1,j+1} + D_{i,j-1}^{Ts}c_{si,j-1}/c_{wi,j-1})c_{wij}) / 2h^2,$$

$$p_s = (D_{i+1,j+1}^{Ts} + D_{i,j-1}^{Ts} + D_{ij}^{Ts}(c_{wi+1,j+1} + c_{wi,j-1})/c_{wij}),$$

$$q_f = (-\bar{k}_s(G_{00}/G_{\infty 0} - 1) \exp(-\bar{k}_{g1}c_{wij} + \bar{k}_{g2}c_{sij})/(1 + \bar{k}_s c_{wij})^2) (dc_{wj}/d\tau)_{\tau=idt},$$

$$p_f = \bar{\beta}_0 \exp(\bar{k}_{d1}c_{wij} + \bar{k}_{d2}c_{sij}) - (c_{\infty 0} \exp(\bar{k}_{g1}c_{wij} - \bar{k}_{g2}c_{sij})/(G_{00} - G_{\infty 0})) (\bar{k}_{g2}(dc_{sj}/dt)_{\tau=idt} - \bar{k}_{g1}(dc_{wj}/d\tau)_{\tau=idt}),$$

$$(dc_{wj}/d\tau)_{\tau=idt} = q_w - p_w c_{wj},$$

$$(dc_{sj}/d\tau)_{\tau=idt} = \begin{cases} 0 & \text{при } c_{sj+1} \geq \bar{S} \\ q_s - p_s \bar{c}_{sij} & \text{при } c_{sj+1} < \bar{S}. \end{cases}$$

Процесс вычислений начинали с использования краевых условий

$$c_{wi0} = c_{win} = 1,$$

$$c_{s10} = c_{sin} = 0,$$

$$c_{w0j} = 0, c_{sij} = 1, f_{10j} = 0, s_{0j} = 0.$$

Последовательные приближения начинали с оценки

$$D_{wij} = \exp(\bar{k}_{w2}),$$

$$\bar{D}_{ij}^{Ts} = D_{Ts0} \exp(-1)/D_{w0}$$

и продолжали расчетом

$$c_{w1j} = c_{w0j} \exp(-p_w dt) + (q_w/p_w)(1 - \exp(-p_w dt)),$$

$$c_{s1j} = \begin{cases} c_{s1,j+1} & \text{при } c_{s1,j+1} \geq \bar{S} \\ c_{s0j} \exp(-p_s dt) + \left(\frac{q_s}{p_s}\right) (1 - \exp(-p_s dt)) & \text{при } c_{s1,j+1} < \bar{S}, \end{cases}$$

$$f_{11j} = f_{10j} \exp(-p_j dt) + (q_j/p_j)(1 - \exp(-p_j dt)).$$

Итерации повторялись до достижения равновесного распределения растворителя и наполнителя в полимере.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основное внимание было уделено исследованию зависимости сорбции растворителя и кине-

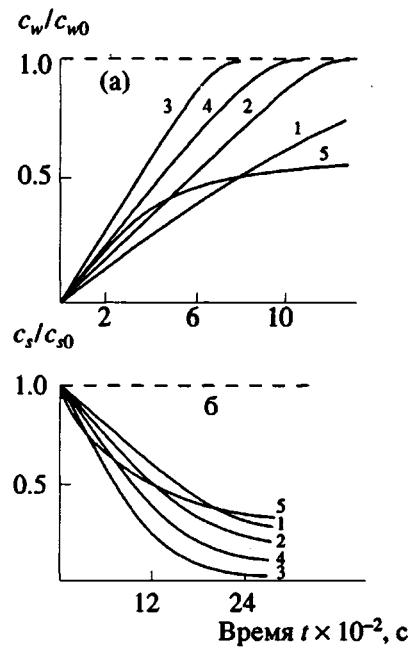
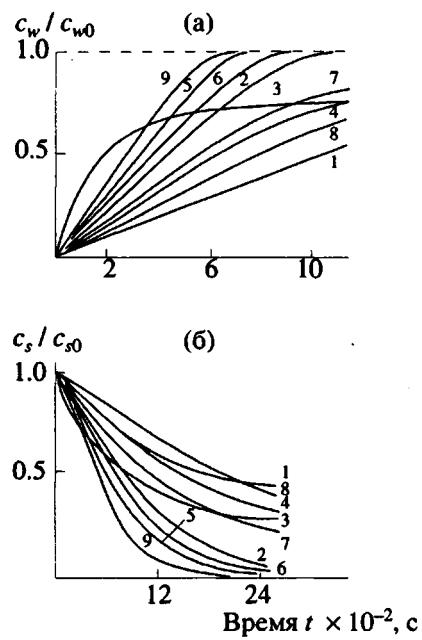


Рис. 4. Расчетные кинетические кривые сорбции воды (а) и высвобождения наполнителя (б) как функции параметров, характеризующих подвижность (коэффициент диффузии) растворителя.  $\bar{k}_{w2} = 1$  и  $\bar{k}_{w1} = 0.1$  (1); 1 (2); 10 (3);  $\bar{k}_{w1} = 1$  и  $\bar{k}_{w2} = 0.1$  (4); 10 (5).

тики высвобождения наполнителя от констант  $\bar{k}_{w1}$ ,  $\bar{k}_{w2}$ ,  $\bar{k}_{d1}$ ,  $\bar{k}_{g1}$ ,  $\bar{k}_{g2}$ , которые определяются свойствами полимера, его влагопоглощением и содержанием наполнителя. Значения других параметров в соответствии с экспериментальными и литературными данными были выбраны следующими:  $k_s = 0.1$  (в предположении, что относительное удлинение пленки при набухании не превышает 10%);  $\bar{D}_{Ts0} = 100$  (коэффициент диффузии наполнителя в воде на 2 порядка выше коэффициента диффузии воды в полимере);  $\bar{k}_{w3} = 4.6$ ;  $(\bar{D}_{Ts}(\bar{c}_w) = 1) / D_{Ts0} = 10^{-2}$  – коэффициенты диффузии воды и наполнителя в полимере являются величинами одного порядка);  $\bar{G}_{10} = \bar{\beta}_0 = 1$ .

Показано (рис. 4), что увеличение константы  $\bar{k}_{w1}$  (и наоборот, уменьшение  $\bar{k}_{w2}$ ) ведет к росту скорости сорбции и незначительному повышению скорости высвобождения препарата. Изменений в механизме переноса не наблюдается до достижения константой  $\bar{k}_{w2}$  высоких значений ( $\bar{k}_{w2} \geq 10$ ): когда наблюдался переход к случаю фиксовской диффузии с одновременным резким уменьшением скорости сорбции воды. Данный эффект объясняется возрастанием модуля  $G_{\infty 0}$ , т.е. изменением механических свойств полимера.



**Рис. 5.** Расчетные кинетические кривые сорбции воды (а) и высвобождения наполнителя (б) как функции параметров, характеризующих влияние гидрофильтности полимера и растворимости наполнителя на механические свойства матрицы.  $\bar{k}_{g1} = 1$ ,  $\bar{k}_{g2} = 1$ ,  $\bar{k}_{d1} = 1$ ,  $\bar{k}_{d2} = 0.1$  (1), 1 (2), 10 (3);  $\bar{k}_{g1} = 1$ ,  $\bar{k}_{g2} = 1$ ,  $\bar{k}_{d1} = 1$ ,  $\bar{k}_{d2} = 0.1$  (4), 10 (5);  $\bar{k}_{g1} = 1$ ,  $\bar{k}_{d1} = 1$ ,  $\bar{k}_{d2} = 1$ ,  $\bar{k}_{g2} = 0.1$  (6), 10 (7);  $\bar{k}_{g2} = 1$ ,  $\bar{k}_{d1} = 1$ ,  $\bar{k}_{d2} = 1$ ,  $\bar{k}_{g1} = 0.1$  (8), 10 (9).

Наибольший интерес представляло сравнение результатов численного моделирования с экспериментальными данными по кинетике сорбции воды и высвобождения лекарственного вещества в указанных выше системах, особенно при варьировании растворимости растворителя и начальной концентрации препарата, что при моделировании достигалось путем изменения констант  $\bar{k}_{d1}$ ,  $\bar{k}_{d2}$ ,  $\bar{k}_{g1}$  и  $\bar{k}_{g2}$ .

Различные соотношения между этими константами характеризуют, как это представлено на рис. 5, все возможные виды кинетических кривых, наблюдаемые экспериментально, а именно: повышение скорости сорбции воды в области случая II (нефиковская диффузия) с ростом ее растворимости в полимере; аналогичный характер кривых сорбции растворителя при увеличении начальной концентрации лекарственного вещества; переход от нефиковской к фиковской диффузии при высоких значениях  $\bar{k}_{d2}$ , характеризующих влияние концентрации наполнителя на время релаксации.

Как указано выше, последний эффект наблюдался ранее экспериментально [7] при исследова-

нии сорбции воды в ПВС, содержащий различные количества ацетата натрия (рис. 2б), однако в то время он не получил теоретического обоснования. Моделирование процесса десорбции низкомолекулярных веществ с помощью уравнения (4) в совокупности с уравнением переноса растворителя показало, что наблюдавшиеся экспериментально три случая кинетики высвобождения лекарственного вещества связаны с процессом растворения препарата в воде, сорбированной полимером, и соответствуют: фиковская диффузия – умеренно набухающим полимерам ( $c_{s0} > S$ ) с относительно низкой скоростью сорбции воды; нулевой порядок высвобождения – сильно набухающим полимерам ( $c_{s0} > S$ ) с высокой скоростью сорбции воды; в случае, промежуточном между фиковской диффузией и случаем II, кинетика высвобождения низкомолекулярного вещества определяется значениями  $c_{s0}$ , близкими к растворимости в полимере, и умеренной скоростью сорбции воды по механизму нефиковской диффузии.

Интересно, что кинетика высвобождения из сильно набухающих полимеров может описываться и фиковской диффузией, но только в том случае, когда вода сорбируется по фиковскому закону. Это позволяет уверенно утверждать, что для сильно гидрофильных полимеров сорбция воды является лимитирующей стадией высвобождения наполнителей, в частном случае – лекарственных веществ.

Приведенные в настоящей работе результаты моделирования процессов переноса в достаточно сложной системе полимер–растворитель–наполнитель, безусловно, не охватывают всех следствий из обсуждаемой модели. Цель дальнейших исследований мы видим как в развитии предложенного теоретического подхода, так и в его применении к другим практически значимым системам.

Авторы выражают искреннюю благодарность доктору Янису И. Петропулосу (Греция) за проявленный интерес к работе и консультативную помощь. Мы также благодарны нашим коллегам А.Л. Иорданскому, С.И. Белых и Л.Л. Разумовой за предоставленный в наше распоряжение экспериментальный материал.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Polishchuk A.Ya., Zimina L.A., Kosenko R.Yu., Jordan-skii A.L., Zaikov G.E. // Polym. Degrad. and Stab. 1991. V. 31. N. 2. P. 247.
2. Amarantos S.G., Papadokostaki K., Petropoulos J.H. // J. Membr. Sci. 1987. V. 34. N. 2. P. 207.
3. Petropoulos J.H., Rousis P.P. // Permeability of Plastic Films and Coatings / Ed. Hopfenberg H.B. New York: Plenum Press, 1974. P. 219.

4. Petropoulos J.H., Rousis P.P. // *J. Membr. Sci.* 1978. V. 3. N. 3. P. 343.
5. Petropoulos J.H., Sanopoulos M. // *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.* 1988. V. 26. N. 6. P. 1087.
6. Zaikov G.E., Jordanskii A.L., Markin V.S. *Diffusion of Electrolytes in Polymers*. Utrecht: VSP, 1988. 321 p.
7. Мадюскин Н.Н., Иорданский А.Л., Заиков Г.Е. // Матер. VII Всесоюз. симпоз. "Синтетические полимеры медицинского назначения". Минск: ИФХО БАН, 1985. С. 63.
8. Разумовский Л.П., Маркин В.С., Заиков Г.Е. // *Высокомолек. соед. А*. 1985. Т. 27. № 4. С. 675.
9. Razumovskii L.P., Zaikov G.E. // *Polym. Degrad. and Stab.* 1985. V. 12. N. 1. P. 1.
10. Flory P.J. *Principles of Polymer Chemistry*. New York: Cornell University Press, 1953. 672 p.
11. Тагер А.А. *Физикохимия полимеров*. М.: Химия, 1968.

## Simultaneous Transport of Solvent and Low-Molecular-Mass Compounds in Swollen Glassy Polymers

A. Ya. Polishchuk, L. A. Zimina, N. N. Madyuskin, and G. E. Zaikov

*Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosyginaya 4, Moscow, 117977 Russia*

**Abstract** – On the basis of experimental data a mathematical model was developed which describes the simultaneous transport of water and low-molecular-mass compounds in hydrophilic polymers. This model takes into account the swelling of the polymer matrix due to solvent sorption, the existence of the bound form of the low-molecular-mass compound in the polymer matrix, and several other physicochemical processes. The application of analytical dependences of multicomponent transfer parameters on the concentration of the components and on the polymers' mechanical properties was justified on the basis of experimental evidence. Relationships between the above parameters make it possible to predict the pattern of multicomponent transport in hydrophilic polymers. This was demonstrated by experimental data on real polymer systems of the matrix type which are currently used for controlled drug release.