

Г.П. Быстрой, И.Г. Данилова, А.А. Остроушко, С.А. Охотников

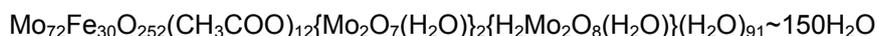
ПРОЦЕССЫ САМООРГАНИЗАЦИИ ПРИ ПЕРЕНОСЕ БУКИБОЛАМИ ЛЕКАРСТВ В КОЖНОМ ПОКРОВЕ

В статье излагается феноменологический подход к описанию процессов самоорганизации при переносе нанокластерными соединениями (букиболами) лекарств в кожном покрове. В рамках постановки задач с обострением Самарского рассмотрено нелинейное параболическое уравнение для величины концентрации букибола в возбужденном состоянии с лекарством. Определены локальные выражения для термодинамических характеристик — химического потенциала, производства энтропии, скорости изменения энтропии и свободной энергии. Термодинамические характеристики позволяют найти области самоорганизации, в которых происходит растворение или «слипание» кеплератов, что является неблагоприятным при доставке лекарств. Рассмотрена также двухпоточковая модель, в которой учтено внешнее электрическое поле, накладываемое на кожу человека для более эффективного проникновения в кожу и переноса букиболами лекарств.

Наноматериалы, эффективный перенос лекарств, букиболы, задача с обострением, самоорганизация.

1. Введение

Современная фундаментальная и прикладная наука возлагает большие надежды на возможность создания средств адресной доставки лекарственных веществ с целью локального воздействия на очаги поражения в организме [1, 2], в том числе создание средств на основе нанокластерных соединений (букиболов). Перспективной для использования в качестве транспортных наноконтейнеров является группа неорганических нанообъектов, объединяемых названием полиоксометаллаты (ПОМ) со структурой кеплератов (сходна со структурой букиболов или фуллеренов) [3, 4]. ПОМ проявляют положительные свойства. К ним относятся растворимость в воде с образованием полиоксометаллатных ионов, транспорт которых возможен под действием слабых электрических полей; способность обратимо поглощать различные органические соединения [5], образовывать комплексы, в том числе с поверхностно-активными веществами, водорастворимыми полимерами, создающими стабилизирующую защитную оболочку [6]; способность к разложению в течение определенного времени в разбавленных растворах, обеспечивая высвобождение сорбированных внутри кластеров. Есть основания полагать, что кеплераты образуют комплексы и с лекарственными веществами [7]. Одним из наиболее типичных представителей букиболов является железо-молибденовый букибол $Mo_{72}Fe_{30}$ [4]:



Молибден и железо относятся к элементам-органогенам. Молибден участвует в окислительно-восстановительных реакциях в качестве кофактора оксидаз, а его растворимые соединения легко выводятся [8, 9]. В ранее проведенных исследованиях [10, 11] установлено, что железо-молибденовые букиболы не являются токсичными и не накапливаются в организме, даже при длительном воздействии. В экспериментах на животных показано, что ПОМ относятся к IV классу токсических веществ (малотоксичные) [10, 11].

Способность ПОМ перемещаться под действием слабых электрических полей [5] обуславливает возможность введения в организм лекарственных

препаратов внутри данных наноконтейнеров или на их поверхности электрофоретическим методом. Электрофоретическое введение лекарственных препаратов имеет следующие преимущества: лекарственное вещество вводится непосредственно в ткани патологического очага, создавая в нем достаточно высокую концентрацию, не насыщая при этом весь организм; в отличие от перорального и парентерального способов введения электрофорез обладает преимуществами неинвазивных методов — менее выражено побочное действие и снижен риск инфицирования. Введение препарата в комплексе с букиболами электрофоретическим методом может способствовать увеличению продолжительности его существования и образованию в ткани «депо» для пролонгированного действия. Однако нельзя исключить применение электрофореза при первоначальном внутрисполостном введении комплексов кеплератов с лекарственными веществами.

Практическое осуществление электрофоретического введения железо-молибденовых ПОМ и безопасность данного способа введения требуют экспериментальной проверки.

В настоящее время наиболее распространенными являются букиболы, синтезированные на основе атома углерода (фуллерены). Впервые фуллерены обнаружены в 1985 г. группой исследователей: Робертом Керлом, Харолдом Кротом, Ричардом Смолли и др. во время изучения масс-спектров паров графита, полученных при лазерном облучении твердого образца, были обнаружены пики, соответствующие кластерам, состоящим из 60 и 70 атомов углерода (рис. 1). Было вынесено предположение, что молекула C_{60} имеет сферическую форму, а молекула C_{70} обладает более вытянутой эллипсоидальной формой [13].

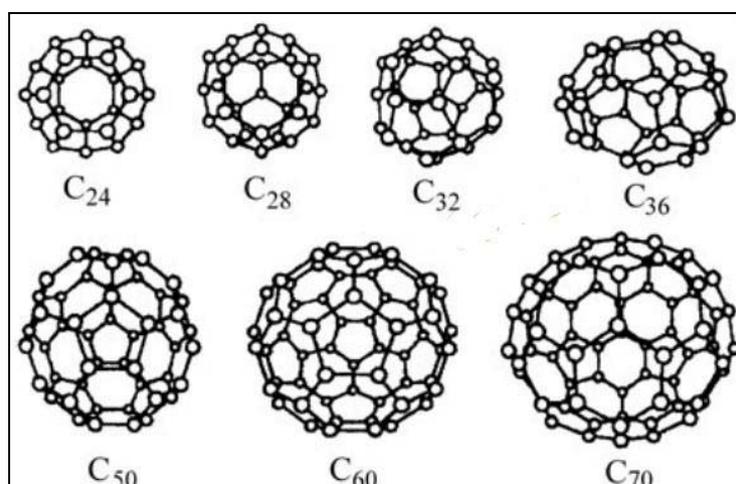


Рис. 1. Строение некоторых фуллеренов

Букиболы на основе неорганических веществ, полиоксометаллаты, синтезируются в воде и имеют слоисто-каркасную структуру с внутренними полостями и окнами, которые позволяют обмениваться небольшими молекулами с окружающей средой, в частности молекулами лекарств. Каждый такой букибол содержит 120 и более атомов молибдена и родных элементов. Характерный размер букибола 2.5 нм.

В статье излагается феноменологический подход к описанию процессов самоорганизации при переносе лекарств букиболами на основе использова-

ния гипотезы А.А. Самарского в задачах с обострением [14,15]. На основе полученного параболического диффузионного уравнения с источниками и стоками определены области самоорганизации в кожном покрове при переносе кеплератами лекарств. Обнаружение таких областей является важным с практической точки зрения, так как в них происходит растворение, оседание в коже, «слипание» букибол, что нежелательно при доставке лекарств.

2. Физико-химическая модель переноса лекарств букиболами.

Однопоточковый случай

Для простоты вначале рассмотрим однопоточковый случай, когда при переносе букиболами лекарств в организме участвуют только процессы диффузии.

Термодинамика процессов переноса массы с источниками и стоками.

Если выполняются приближения локального равновесия и принцип пространственной локальности $L \gg h$, то можно описывать процесс переноса классическими уравнениями параболического типа [16, 17, 19]

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c + (h_1 C^+ - h_2 C^-), \quad (1)$$

где c — концентрация вещества (букибола), $[c] = \text{моль/м}^3$; D — коэффициент диффузии, $[D] = \text{м}^2/\text{с}$. Здесь к обычному виду уравнения диффузии добавлен член $(h_1 C^+ - h_2 C^-)$, описывающий изменение концентрации веществ за счет притока C^+ и оттока C^- , $[C^+] = [C^-] = \text{моль/м}^3 \cdot \text{с}$; h_1 и h_2 — безразмерные коэффициенты, характеризующие мощность источников и стоков. Уравнение (1) локально как во времени, так и в пространстве, и оно не содержит характерных пространственных и временных масштабов, присущих данной системе, и, следовательно, справедливо для любой ее части, какой бы малой она ни была.

Будем рассматривать неравновесные диффузионные процессы при постоянной температуре T_0 и переменной энтропии S , тогда свободная энергия для некоторой локальной области и скорость ее изменения будут равны соответственно

$$F = U - T_0 S, \quad \frac{dF}{dt} = -T_0 \frac{dS}{dt} + \frac{dU}{dt}.$$

Следуя И.Пригожину [19], выделим в скорости изменения энтропии две составляющие: функцию внешних источников σ^e и производство энтропии σ^i :

$$\frac{d(F - F_0)}{dt} = -T_0 \frac{dS}{dt} + \frac{dU}{dt} = -T_0 \left(\frac{d_e S}{dt} + \frac{d_i S}{dt} \right); \quad \frac{d_e S}{dt} \equiv \sigma^e, \quad \frac{d_i S}{dt} \equiv \sigma^i + \delta_U, \quad (2)$$

где δ_U — неформализуемые потери, связанные с изменением внутренней энергии.

Рассмотрим случай отсутствия релаксационных процессов, т.е. $t \gg \tau$. Будем исходить из закона изменения энергии (2) для единицы объема в неравновесных системах с источником и стоком, где химический потенциал μ' входит в структуру скорости изменения свободной энергии F ($[F] = \text{Дж/м}^3$)

$$\frac{dF}{dt} = \frac{\partial F}{\partial c} \frac{\partial c}{\partial t}, \quad \mu' = \left(\frac{\partial F}{\partial c} \right)_V, \quad \text{тогда} \quad \mu' \frac{dc}{dt} = -T_0 (\sigma^e + \sigma^i + \delta_U), \quad (3)$$

где $\sigma^i = J_D X_D + \delta_F$ — производство энтропии, δ_F — неформализуемые потери, связанные с изменением свободной энергии.

В уравнении $T_0 \sigma^e$ — функция источников массы при химических реакциях, c — концентрация вещества, J_D — поток вещества, X_D — термодинамическая сила. Запишем поток вещества J_D ($[J_D] = \text{моль}/\text{м}^2 \cdot \text{с}$) и термодинамические силы X_D в одномерном случае ($[X_D] = \text{Дж}/\text{моль} \cdot \text{м} \cdot \text{К}$) для процесса переноса вещества в виде

$$J_D = L_{DD} X_D = -D \nabla c; \quad L_{DD} = \frac{cD}{R}, \quad X_D = -\frac{R}{c} \nabla c. \quad (4)$$

Градиент по концентрации здесь и далее берется вдоль одного направления $\nabla c = dc/dx$. После дифференцирования по времени (3), а также учитывая принцип вариации по потоку вещества, получаем:

$$\frac{\partial \mu}{\partial t} \frac{\partial c}{\partial t} + \mu \frac{\partial^2 c}{\partial t^2} = T_0 J_D \frac{\partial X_D}{\partial t} + T_0 X_D^2 \frac{\partial L_{DD}}{\partial t} + T_0 \frac{\partial \sigma^e}{\partial t} + T_0 \frac{\partial \delta}{\partial t}, \quad (5)$$

здесь $\delta = \delta_F + \delta_U$ — полные неформализуемые потери.

При записи (5) предполагалось, что температура T_0 является средней температурой в определении градиента концентрации; при этой температуре задается коэффициент диффузии D . Рассмотрим двухкомпонентную смесь букебол-лекарство (концентрация c_1) и букебол (концентрация c_2), для которой выполняется условие для концентраций $c_1 + c_2 = 1$, тогда для производных справедливо $(\partial c_1 / \partial t) = -(\partial c_2 / \partial t)$. После деления правой и левой частей (5) на $\dot{\mu}'$, в предположении условия локального равновесия $(\mu' / \dot{\mu}') / \Delta t \ll 1$, получаем уравнение для второй компоненты $c \equiv c_2$:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{c} (\nabla c)^2 + D \nabla^2 c + \frac{c T_0}{RT} \left(\frac{\partial (\sigma^e + \delta)}{\partial c} \right)_V. \quad (6)$$

Однако уравнение (6) отличается от уравнения (1) наличием члена с квадратичной зависимостью от градиента концентрации. Подобный член возникает и при выводе второго закона Фика в молекулярно-кинетической теории газов. Условиями совместности последнего уравнения и параболического уравнения диффузии (1) является наличие условий:

$$1) \frac{c T_0}{RT} \left(\frac{\partial \sigma^e}{\partial c} \right)_V = h_1 C^+ - h_2 C^-; \quad 2) \frac{D}{c} (\nabla c)^2 \approx 0; \quad 3) \frac{c T_0}{RT} \left(\frac{\partial \delta}{\partial c} \right)_V = 0.$$

Второе условие означает, что слабая пространственная неоднородность концентрации $\nabla c \approx 0$ приводит к нулевому значению первого члена в правой части этого уравнения. В случае независимости функции источников от концентрации $h_1 C^+ - h_2 C^- = \text{const}$ получаем равенство, связывающее внешние потоки σ^e с функцией источников вещества:

$$\sigma^e = \frac{RT}{T_0} (h_1 C^+ - h_2 C^-) \ln c.$$

Третье условие означает отсутствие или независимость от концентрации энергетических потерь при переносе букиболами лекарств.

Химический потенциал. Используя уравнение изменения свободной энергии F в виде

$$\mu' \frac{dc}{dt} = -T_0 (\sigma^e + J_D X_D + \delta),$$

можно найти выражение для изменения химического потенциала неравновесного состояния при диффузии в виде

$$\Delta\mu = ART \ln c + T_0 \frac{\sigma^i}{\dot{c}},$$

где $\sigma^i = \frac{RD}{c} (\nabla c)^2 + \delta_F$ — производство энтропии, $A = (h_1 C^+ - h_2 C^-) / \dot{c}$. Для

равновесного состояния $\sigma^i = 0$ и $\Delta\mu' = ART \ln c$, или $\mu' = \mu'_0 + ART \ln c$, т.е. получаем хорошо известное в физической химии выражение для химического потенциала сложных химических систем, содержащее некоторую константу A .

В результате получаем выражение для скорости изменения энтропии

$$\frac{dS}{dt} = \sigma^e + J_D X_D + \delta = \frac{RT}{T_0} (h_1 C^+ - h_2 C^-) \ln c + \frac{RD}{c} (\nabla c)^2 + \delta,$$

где $[\dot{S}] = \text{Дж/м}^3\text{Кс}$. При этом производство энтропии является знакоположительной функцией, в отличие от функции источников σ^e , которая может иметь любой знак. При слабой пространственной неоднородности имеется следующее соответствие со вторым законом термодинамики, которое выражается неравенством для производства энтропии

$$\sigma^i = \frac{RD}{c} (\nabla c)^2 + \delta_F \geq 0, \quad D > 0.$$

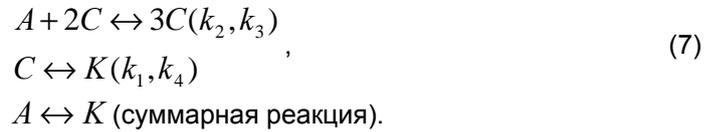
Соответствие с теоремой Пригожина. Теорема Пригожина для диффузионных нелокальных процессов переноса нанообъектами различных веществ может быть сформулирована в следующем виде. Производство энтропии σ^i при неравновесных процессах диффузии стремится убывать, при постоянных граничных условиях ($\sigma^e = \text{const}$), принимая минимальное положительное значение в стационарном состоянии в соответствии с уравнением

$$\frac{d\sigma^i}{dt} = -\frac{\partial\sigma^e}{\partial t} - \frac{1}{T_0} \frac{\partial^2 F}{\partial t^2} \leq 0, \quad \frac{1}{T_0} \frac{\partial^2 F}{\partial t^2} \geq 0.$$

3. Термодинамика процессов переноса лекарств букиболами

Рассмотрим следующую физико-химическую модель отсоединения лекарства от букибол.

Физико-химические реакции, обуславливающие переход от букибола с лекарством A к букиболу без лекарства K через некоторое возбужденное состояние C , могут быть описаны следующей схемой [17, 19]:



Будем считать, что величина C в данной физико-химической системе соответствует возбужденному состоянию букибола с лекарством. В скобках указаны скорости химических реакций, характеризующие прямую реакцию перехода букибола с лекарством в возбужденное состояние (k_2) и обратный переход (k_3). Соответственно, константа k_1 отражает переход из возбужденного состояния в фазу букибола без лекарства, а константа k_4 — обратный переход. Первая реакция в (7) отвечает за образование возбужденного состояния букибола с лекарством, а вторая — отсоединение лекарства от букибола [19]. В результате имеем следующее однородное по пространству нелинейное дифференциальное уравнение для концентрации c' букибола в состоянии C :

$$\frac{dc'}{dt} = -k_1 c' + k_2 A c'^2 - k_3 c'^3 + k_4 K, \quad (8)$$

где A , K , c' — концентрации соответствующих веществ. Данное уравнение описывает в локальном виде динамический процесс перехода одной фазы букибола (с лекарством) в другую фазу (без лекарства), и наоборот. Далее однородное уравнение (8) приводилось к каноническому виду, в котором исчезает квадратичный член $k_2 A c'^2$ [19]:

$$\frac{dc}{dt} = qc - k_3 c^3 + b. \quad (9)$$

Новая переменная C и параметры в этом уравнении равны

$$c = c' - c_0, \quad c_0 = \frac{k_2 A}{3k_3}, \quad q = \frac{(k_2)^2}{3k_3} A^2 - k_1, \quad b = k_4 K - k_1 c_0 + 2k_3 c_0^3.$$

При $b = 0$ рассматриваемые фазы A и K становятся симметричными — их концентрации равны.

Согласно уравнению (6) и используя (9), получаем, что производная функции внешних источников σ^e запишется в виде суммы линейных источников и нелинейных стоков:

$$\frac{cT_0}{RT} \left(\frac{\partial \sigma^e}{\partial c} \right)_V = qc - \alpha c^3 + b. \quad (10)$$

В (10) q — константа, характеризующая интенсивность источников, т.е. поступление букибол в кожу ($[q] = 1/c$), а α — нелинейных стоков, отток бу-

кибол из кожи ($[\alpha] = \text{м}^6/\text{с} \cdot \text{моль}^2$). Для случая неоднородной сплошной среды с учетом (12) приводит (6) к виду:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\Delta c + qc - \alpha c^3 + b, \quad q = \frac{(k_2)^2}{3k_3} A^2 - k_1, \quad \alpha = k_3. \quad (11)$$

Таким образом, в решаемой задаче с обострением значения постоянных величин q, α обусловлены константами скоростей химических реакций k_1, k_2, k_3, k_5 . Так, чем меньше значение константы обратной реакции k_3 , тем менее интенсивно идет увеличение нелинейного слагаемого в правой части (11), т.е. удаление букибола с лекарством из кожи. Изменение концентрации кеплератов рассматривается по толщине кожи x .

Данный подход позволяет определить полезные выражения для скоростей изменения свободной энергии, энтропии и производства энтропии. Выражения для термодинамических характеристик будут иметь следующий вид:

1. Производство энтропии и функция внешних источников

$$\sigma^i = \frac{RD}{c} (\nabla c)^2 + \delta_F \geq 0, \quad \sigma^e = \frac{RT}{T_0} \left(qc - \frac{\alpha c^3}{3} + b \ln|c| \right). \quad (12)$$

2. Скорость изменения свободной энергии:

$$\frac{dF}{dt} = -T_0 (\sigma^e + \sigma^i + \delta_U) = -T_0 \left(\frac{RT}{T_0} \left(qc - \frac{\alpha c^3}{3} + b \ln|c| \right) + \frac{RD}{c} (\nabla c)^2 + \delta \right). \quad (13)$$

3. Скорость изменения энтропии равна:

$$\frac{dS}{dt} = \sigma^e + \sigma^i + \delta = \frac{RT}{T_0} \left(qc - \frac{\alpha c^3}{3} + b \ln|c| \right) + \frac{RD}{c} (\nabla c)^2 + \delta. \quad (14)$$

В дальнейшем не будем учитывать энергетические потери. Из выражения (14) следует вывод о том, что причиной уменьшения энтропии может являться организация диссипативных структур. В области самоорганизации ($dS/dt < 0$) происходит оседание букибол и их растворение за счет того, что образуются сложные комплексы из отдельных кеплератов.

Таким образом, в рамках задачи с обострением найдены основные термодинамические характеристики.

4. Процессы самоорганизации при переносе букиболами лекарств.

Двухпоточковая система

Однопоточковый случай переноса вещества впервые рассматривал А. Тьюринг [17]. Однако для переноса и проникновения в кожу букибола с лекарством необходимо прикладывать постоянное или переменное электрическое поле, характеризуемое потенциалом φ , что приводит к зависимости диффузионного потока от разности потенциалов и усложнению уравнения диффузии. Уравнение диффузии представляет собой частный случай более общего уравнения Нернста — Планка [12]: $J_i = -D(\partial c / \partial x) - \mu_i c (\partial \varphi / \partial x)$, где c — концентрация диффундирующих частиц, D — коэффициент свободной диффузии, $\mu_i = q_i D / kT$ (соотношение Нернста — Эйнштейна) — подвижность час-

тиц 1-го компонента в электрическом поле, k — постоянная Больцмана, T — абсолютная температура. Используя данные уравнения можно описать процесс переноса лекарств букиболами в живом организме с учетом электрического поля. В результате далее будут получены новые уравнения, описывающие перенос массы и заряда фуллеренов, а также найдены основные термодинамические характеристики и условия самоорганизации.

Для модели пористой среды будем использовать выражения для диффузионного и внешнего электрического потоков с учетом их взаимного влияния:

$$J_D = -D \frac{\partial c}{\partial x} - \mu c(x) \frac{\partial \varphi}{\partial x}, \quad J_E = -\alpha \frac{\partial c(x)}{\partial x} - \gamma \frac{\partial \varphi}{\partial x}, \quad (15)$$

где $c(x)$ — концентрация диффундирующих частиц ($[c] = \text{моль}/\text{м}^3$), D — коэффициент свободной диффузии ($[D] = \text{м}^2/\text{с}$), α — неизвестный коэффициент, который определим далее ($[\alpha] = \text{А} \cdot \text{м}^2/\text{моль}$), γ — коэффициент электропроводности среды ($[\gamma] = 1/\text{м} \cdot \text{Ом}$), $\mu = q_i D / RT_0$ (соотношение Нернста — Эйнштейна), характеризующий подвижность частиц в электрическом поле ($[\mu] = \text{А} \cdot \text{м}^2/\text{Дж}$), R — универсальная газовая постоянная ($[R] = \text{Дж}/\text{К} \cdot \text{моль}$), T_0 — абсолютная температура.

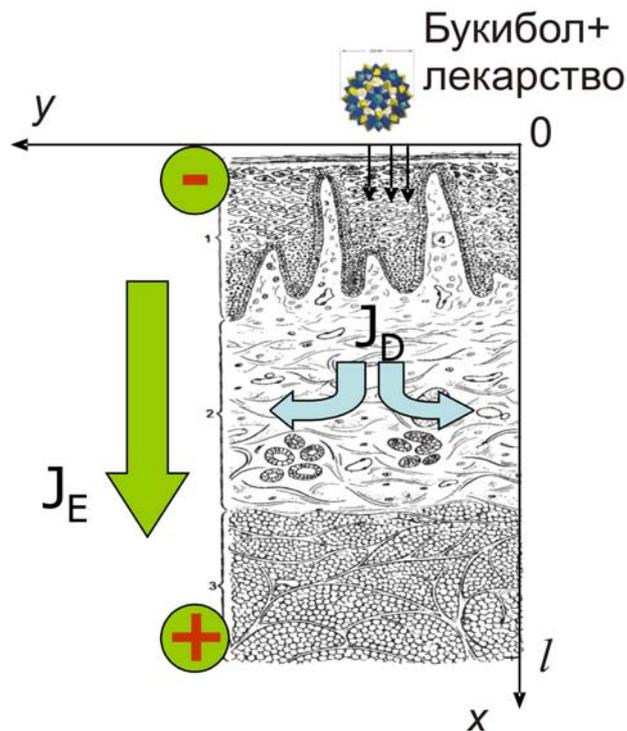


Рис. 2. Термодинамическая схема диффузии буккибола с лекарствами через кожу толщины l . Изменение концентрации буккиболов рассматривается по толщине кожи x

Коэффициенты Онзагера и термодинамические силы для данных потоков (рис. 2) примут вид

$$L_{DD} = \frac{cD}{R}, \quad L_{DE} = \mu c T_0, \quad X_D = -\frac{R}{c} \frac{dc}{dx}, \quad (16)$$

$$L_{ED} = \frac{c\alpha}{R}, \quad L_{EE} = \gamma T_0, \quad X_E = -\frac{1}{T_0} \frac{d\phi}{dx}. \quad (17)$$

Из принципа симметрии перекрестных коэффициентов Онзагера $L_{DE} = L_{ED}$ получаем выражение для коэффициента α : $\alpha = \mu R T_0$.

Термодинамическое обоснование уравнения переноса массы при наличии электрического потенциала. Далее, аналогично однопоточковому случаю, будем исходить из закона изменения свободной энергии (2) для единичного объема, для неравновесных состояний при $V = const$, где производство энтропии будет иметь вид $\sigma^i = J_D X_D + J_E X_E + \delta_F$.

В случае фиксированных потоков по аналогии с выводом (6) получаем следующую систему дифференциальных параболических уравнений для концентрации букибола с лекарством и электрического внешнего поля:

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = \frac{D}{c} \left(\frac{\partial c}{\partial x} \right)^2 + D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \mu \frac{\partial c}{\partial x} \frac{\partial \phi}{\partial x} + \mu c \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} + \frac{c T_0}{RT} \left(\frac{\partial(\sigma^e + \delta)}{\partial c} \right)_V, \\ \frac{\partial \phi}{\partial t} = \frac{\gamma}{\theta} \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} + \frac{\mu R T_0}{\theta} \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{T_0}{\theta} \left(\frac{\partial(\sigma^e + \delta)}{\partial \phi} \right)_V \end{cases}, \quad (18)$$

здесь θ — электрическая емкость мембраны (кожи) единичного объема ($[\theta] = \Phi/m^3$). В выражении (18) был рассмотрен случай, аналогичный работе [19], где учитывалась двухкомпонентная смесь без электрического поля, для которой выполняется условие $c_1 + c_2 = 1$, тогда для производных справедливо $(\partial c_1 / \partial t) = -(\partial c_2 / \partial t)$. Далее, на основании постановки эксперимента [11],

можно сделать следующие предположения: 1) $\frac{\partial \phi}{\partial x} = const$ — постоянный

градиент; 2) $\frac{D}{c} \left(\frac{\partial c}{\partial x} \right)^2 \approx 0$ — при малых градиентах.

Градиент постоянен по причине малости толщины кожи по сравнению с расстоянием между электродами. Второе условие означает, что слабая пространственная неоднородность концентрации $\nabla c \approx 0$ приводит к нулевому значению первого члена в правой части этого уравнения, что также подтверждается численными расчетами. Также будем не учитывать потери энергии δ . Таким образом, дифференциальные уравнения (18) сводятся к следующему виду:

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \mu \frac{\partial c}{\partial x} \frac{\partial \phi}{\partial x} + \frac{c T_0}{RT} \left(\frac{\partial \sigma^e}{\partial c} \right)_V, \\ \frac{\partial \phi}{\partial t} = \frac{\mu R T_0}{\theta} \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{T_0}{\theta} \left(\frac{\partial \sigma^e}{\partial \phi} \right)_V \end{cases}. \quad (19)$$

В результате получена система уравнений, которая в отличие от (11) описывает еще и изменение обобщенного потенциала φ .

Используя рассуждения раздела 3, представим производную функции внешних источников σ^e в виде суммы линейных источников и нелинейных стоков:

$$\frac{cT_0}{RT} \left(\frac{\partial \sigma^e}{\partial c} \right)_V = qc - \alpha c^3 + b, \quad q = \frac{(k_2)^2}{3k_3} A^2 - k_1, \quad \alpha = k_3.$$

Также будем считать, в первом приближении, что функция σ^e не зависит от обобщенного потенциала φ . В результате система (19) принимает вид

$$\begin{cases} \frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \mu \frac{\partial c}{\partial x} \frac{\partial \varphi}{\partial x} + qc - \alpha c^3 + b \\ \frac{\partial \varphi}{\partial t} = \frac{\mu RT_0}{\theta} \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \end{cases} \quad (20)$$

Эти уравнения, также как и уравнение (11), будут использоваться при численных расчетах для получения концентрации (c) и электрического потенциала (φ) с учетом начальных и граничных условий.

Термодинамические характеристики. Скорость изменения энтропии. Выражения для термодинамических характеристик будут иметь следующий вид:

1. Производство энтропии и функция внешних источников

$$\begin{aligned} \sigma^i &= \left(\frac{DR}{c} \frac{\partial c}{\partial x} + \mu R \frac{\partial \varphi}{\partial x} \right) \frac{dc}{dx} + \left(\mu R \frac{\partial c(x)}{\partial x} + \frac{\gamma}{T_0} \frac{\partial \varphi}{\partial x} \right) \frac{d\varphi}{dx} \geq 0, \\ \sigma^e &= \frac{RT}{T_0} \left(qc - \frac{\alpha c^3}{3} + b \ln|c| \right). \end{aligned} \quad (21)$$

2. Скорость изменения свободной энергии:

$$\frac{dF}{dt} = -T_0(\sigma^e + \sigma^i) = -T_0 \left(\frac{RT}{T_0} \left(qc - \frac{\alpha c^3}{3} + b \ln|c| \right) + \left(\frac{DR}{c} \left(\frac{\partial c}{\partial x} \right)^2 + 2\mu R \frac{\partial \varphi}{\partial x} \frac{dc}{dx} + \frac{\gamma}{T_0} \left(\frac{\partial \varphi}{\partial x} \right)^2 \right) \right). \quad (22)$$

3. Скорость изменения энтропии равна:

$$\frac{dS}{dt} = \sigma^e + \sigma^i = \frac{RT}{T_0} \left(qc - \frac{\alpha c^3}{3} + b \ln|c| \right) + \left(\frac{DR}{c} \left(\frac{\partial c}{\partial x} \right)^2 + 2\mu R \frac{\partial \varphi}{\partial x} \frac{dc}{dx} + \frac{\gamma}{T_0} \left(\frac{\partial \varphi}{\partial x} \right)^2 \right). \quad (23)$$

5. Численные расчеты

Чрескожный перенос букиболов в организм

Для возможного использования данного подхода в дальнейшем была предпринята попытка провести математическое моделирование процесса чрескожного переноса букиболов в организм. Эксперименты показали [10,11], что содержание молибдена после электрофореза в прилежащих к коже слоях мышечных тканей существенно ниже, чем в коже. Следовательно, в коже образуется кеплератное «депо», а на ее внутренней границе происходит интенсивный унос проникших туда кеплератов с кровотоком. Была разработана про-

грамма численного расчета зависимости распределения концентрации букиболов в слое кожи от времени, и с помощью программного пакета Mathcad произведен расчет по формулам (11) и (20) в частности, в условиях $\alpha = 19,052 \text{ м}^6/\text{с}\cdot\text{моль}^2$, $q = 5,556 \cdot 10^{-4} \text{ 1/с}$, $T_0 = 309,6 \text{ К}$, толщина кожи $l = 1 \text{ мм}$ (рис. 3). Использовались значения коэффициента диффузии ($D = 1,77 \cdot 10^{-11} \text{ м}^2/\text{с}$) и подвижности ($\mu = 5,5 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/(\text{В}\cdot\text{с})$), полученные экспериментально [10,11].

Уравнение (11) содержит автоволновые решения, когда общее решение распространяется со скоростью

$$\vartheta = \sqrt{\frac{q}{2\alpha}} = \sqrt{\frac{(k_2)^2}{3k_3^2} A^2 - \frac{k_1}{k_3}}.$$

Подставляя значение параметров, получаем $\vartheta = 0,38 \cdot 10^{-2} \text{ м/с}$.

Как видно из рис. 3 а, при отсутствии поля концентрация увеличивается в кожном покрове, как с течением времени, так и с увеличением толщины кожного покрова, что связано с тем, что букиболы «слипаются» по пути проникновения в кожу. Видно, что накопление букиболов происходит вблизи верхней границы слоя кожи. Также кеплераты начинают накапливаться в определенной области мембраны (область самоорганизации), что тоже говорит об их слиянии друг с другом и образовании сложных конструкторов, которые впоследствии замедляют перенос лекарств. Были также построены профили концентрации букиболов в коже после включения электрического поля (рис. 3 б). Видно, что накопление букиболов, также как при отсутствии поля, происходит вблизи верхней границы слоя кожи, однако выхода на плато не происходит. Данный факт свидетельствует о том, что электрическое поле улучшает процесс доставки лекарства в необходимую область. Как видно из рис. 3 б, концентрация уменьшается как с течением времени, так и с увеличением толщины кожного покрова, это связано с тем, что букибол растворяется по пути проникновения в кожу.

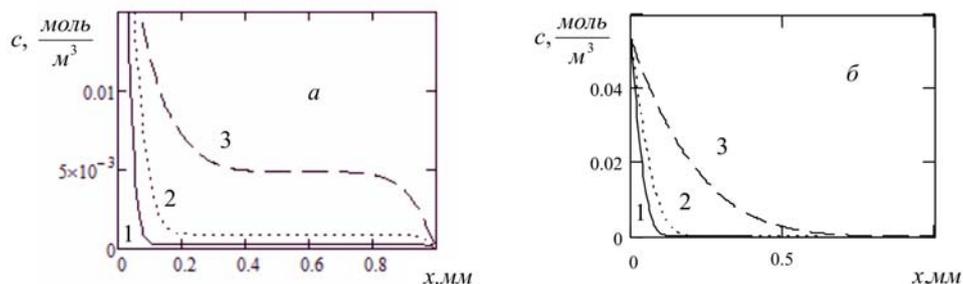


Рис. 3. Концентрация букибол: а) без поля; б) с полем, как функция переменной x — толщины кожи, которая изменяется в пределах $[0; l]$ (l — толщина кожного слоя) в различные моменты времени: кривая 1 — 50 с; 2 — 150 с; 3 — 3000 с

Об образовании сложных конструкторов говорит также производство энтропии, которое резко падает до нулевого значения, как в отсутствии поля, так и с электрическим полем (рис. 4 а, 5 а), в данной области мембраны, где $\sigma^i = 0$, происходит растворение или образование сложного нанокластера из букибол. На рис. 5 а производство энтропии имеет максимум, что может свидетельст-

воват о том, что электрическое поле пытается увеличить скорость изменения энтропии, т.е. уменьшить область самоорганизации. Производство энтропии положительно во всей расчетной области, что является необходимым условием правильности моделей и ее численного расчета (удовлетворяет теореме Пригожина).

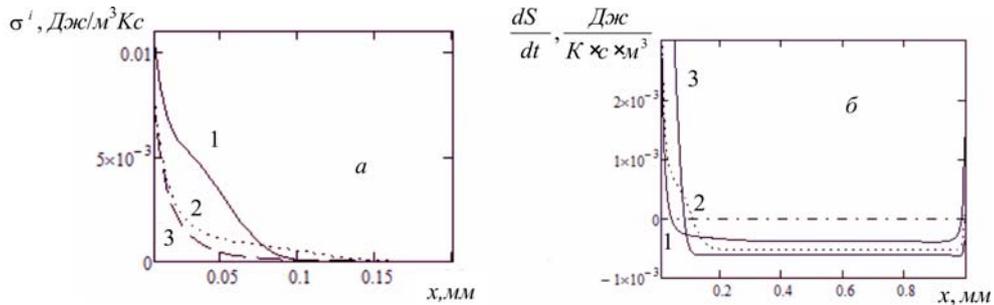


Рис. 4. Термодинамические характеристики процесса диффузии:
 а) производство энтропии; б) скорость изменения энтропии от переменной x
 при отсутствии поля в различные моменты времени:
 кривая 1 — 50 с; 2 — 150 с; 3 — 3000 с

В области отрицательных значений скорости изменения энтропии (рис. 4 б, 5 б, $dS/dt < 0$ — область самоорганизации) происходит выход концентрации букибол на стационарное значение (плато 3а или нулевая концентрация 3б). В этой области (самоорганизации) происходит оседание букибол и их «слипание» за счет того, что образуются сложные комплексы из отдельных кеплератов. Таким образом, скорость изменения энтропии может служить характеристикой полного растворения букибола в коже или их слипания. Поэтому при переносе букиболами лекарственных веществ важно избегать области самоорганизации, иначе это будет мешать транспорту лекарства в нужную область организма.

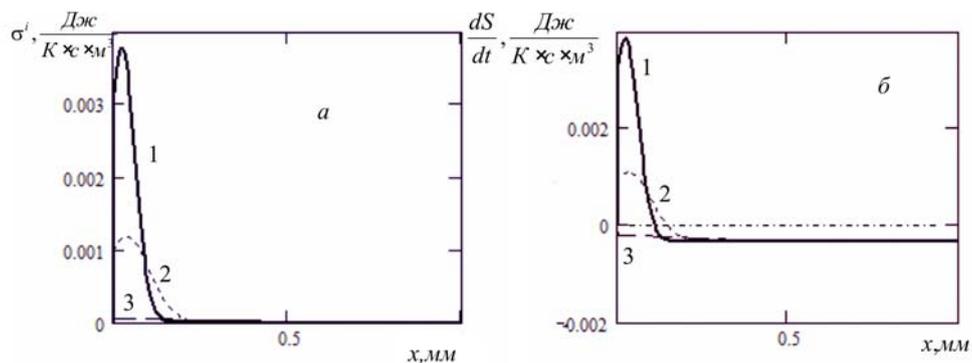


Рис. 5. Термодинамические характеристики
 при наличии поля в различные моменты времени:
 а) Производство энтропии; б) скорость изменения энтропии от переменной x :
 кривая 1 — 50 с; 2 — 150 с; 3 — 3000 с

Проверку правильности моделей и ее численного расчета можно провести сравнением средней концентрации по слою кожи с экспериментальными данными, полученными при таком же рабочем режиме [5]. В частности, в коже

произошло увеличение концентрации как железа, так и молибдена, что говорит о накоплении букиболов. Пересчет значения концентрации молибдена на концентрацию букиболов дает значение $C = 0,02$ мг/мл, что ниже значения, полученного при численном расчете модели без поля $C = 0,11$ мг/мл. Это говорит о том, что модель в целом адекватно описывает накопление букиболов в коже, но требует некоторых уточнений, например учет реального строения эпидермиса и особенностей процесса выноса из него букиболов, а также сложной зависимости электропроводности букибол от параметров задачи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caruthers S.D., Wickline S.A., Lanza G.M. Nanotechnological applications in medicine // *Curr Opin Biotechnol.* 2007. V. 18. № 1. P. 26–30.
2. Dutta R.C. Drug carriers in pharmaceutical design: promises and progress // *Curr Pharm Des.* 2007. V. 13. № 7. P. 76–79.
3. Müller A., Krickemeyer E., Bögge H., Schidtmann M., Peters F. Organizational forms of matter: an inorganic superfullerene and keplerate based on molybdenum oxide // *Angew Chem Int.* 1998. V. 37, № 24. P. 3360–3363.
4. Müller A., Sarkar S., Nazir Shah S. Q. et al. Archimedian Synthesis and Magic Numbers: «Sizing» Giant Molybdenum — Oxide Based Molecular Spheres of the Keplerate Type // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1999. № 38. P. 3238–3241.
5. Ostroushko A.A., Tonkushina M.O., and Martynova N.A. Mass and Charge Transfer in Systems Containing Nanocluster Molybdenum Polyoxometallates with a Fullerene Structure // *Rus. J. Phys. Chem. A*, 2010, Vol. 84, No. 6, pp. 1022–1027.
6. Ostroushko A.A., Sennikov M.Yu., and Tonkushina M.O. Interaction of Polyoxometalate Mo132 with Poly (vinyl alcohol) // *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2009, Vol. 54, No. 4, p. 611–617.
7. Ostroushko A.A., Danilova I.G., Tonkushina M.O. et al. Russkikh Toxicity Studying of Polyoxometalate $Mo_{72}Fe_{30}$, Possibilities of Its Transport in Organism and Interactions with other Substances // *Congress and Exhibition on Advanced Materials and Processes.* 25–27 September 2012, Darmstadt, Germany. F-2-1098.
8. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патология физиология. Т. 2. Основы патохимии. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2001. С. 403–423.
9. Чистяков Ю.В. Основы бионеорганической химии. М.: Химия; КолосС, 2007. 539 с.
10. Остроушко А.А., Данилова И.Г., Медведева С.Ю., Гетте И.Ф., Тонкушина М.О. Изучение безопасности молибденовых нанокластерных полиоксометаллатов, предназначенных для адресной доставки лекарственных веществ // *Уральский медицинский журнал.* 2010. Т. 9, № 74. С. 114–117.
11. Ostroushko A.A., Danilova I.G., Gette I.F. et al. Study of safety of Molybdenum and Iron-Molybdenum Nanocluster Polyoxometalates Intended for Targeted Delivery of Drugs // *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology.* 2011. № 2. С. 557–560.
12. Дьярмати И. Неравновесная термодинамика. Теория поля и вариационные принципы. М.: Мир, 1974. 303 с.
13. Елецкий А. В., Смирнов Б. М. Фуллерены и структуры углерода // *Успехи физических наук.* 1995. № 9. С. 45.
14. Самарский А.А., Курдюмов С.П., Ахромеева Т.С. и др. Информатика и научно-технический прогресс. М.: Наука, 1987. С. 69–91.
15. Самарский А.А. Компьютеры и нелинейные явления: Информатика и современное естествознание. М.: Наука, 1988. 192 с.
16. Быстрой Г.П., Ворох А.С. Термодинамика локально-неравновесных процессов переноса массы // *Пятый семинар СО РАН–УрО РАН. Термодинамика и материаловедение.* Новосибирск, 26–28 сентября 2005. С. 21.
17. Пригожин И. Введение в термодинамику необратимых процессов // М.: ИЛ, 1960. 127 с.

18. Келлен С.Р., Эссе Э. Биоэнергетика и линейная термодинамика необратимых процессов. М.: Мир, 1986. 382 с.

19. Быстрай Г.П. Термодинамика необратимых процессов в открытых системах. М.; Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика». 2011. 264 с.

G.P. Bystrai, I.G. Danilova, A.A. Ostroushko, S.A. Okhotnikov

SELF-ORGANIZATION PROCESS WHEN TRANSFERRING
BUCKYBALLS DRUGS IN THE SKIN

The article presents a phenomenological approach to the description of the processes of self-organization when transferring nanocluster compounds (buckyballs) drug in the skin . As part of setting goals with the aggravation of Samara considered nonlinear parabolic equation for the concentration values of buckyballs in the excited state with medication. Defined local expressions for the thermodynamic characteristics — chemical potential, the entropy production rate of change of entropy and free energy. Thermodynamic characteristics allow a self-organization in which there is a dissolution or «sticking» buckyballs, which is unfavorable in drug delivery. Also consider the two-stream model, which takes into account the external electric field imposed on a person's skin for better penetration into the skin and transfer of buckyballs drugs.

Nanomaterials, efficient transfer of drugs, buckyballs, the problem with peaking, self-organization.