

4. Mathematisches Modell

Bisher existieren mehrere analytische Modelle zur Bestimmung des Diffusionskoeffizienten mittels ATR-Spektroskopie (Brandt 1985, Hemmelmann und Brandt 1986, Margarida et al. 1995, Nardviriyakul et al. 1997, Wurster et al. 1995), die vielfach auf den von Crank beschriebenen Lösungen basieren (Crank 1975). Dabei befindet sich die Membran direkt auf dem Kristall und an der Membranunterseite wird die Nullstrombedingung angesetzt. Diese Modelle gehen davon aus, dass der Diffusant nicht aus der Membran weiter in den Kristall eindringt. Für die Berechnung der Diffusionskoeffizienten in dieser Arbeit ist es jedoch erforderlich, dass zusätzlich zu den bisherigen Modellen ein Akzeptor zwischen dem Kristall und der Membran berücksichtigt werden kann. Dadurch ist es realisierbar, Diffusionskoeffizienten in Membranen anhand der mit der entwickelten ATR-Diffusionszelle ermittelten experimentellen Daten zu berechnen.

Für die mathematische Modellierung des Stofftransportes durch die Membran wird eine lineare Diffusionsgleichung mit konstantem Diffusionskoeffizienten D zugrunde gelegt. Die effektive Stoffkonzentration u in der Membran zum Zeitpunkt t im Abstand x vom Donator wird als $u(t, x)$ definiert. Vereinfachend wird zugrunde gelegt, dass die Konzentrationsänderung im Donator im Verlaufe des Experiments so gering ist, dass sie vernachlässigt werden kann, d.h. an der oberen Membranseite gilt die Randbedingung (4.1). Hierbei ist es nicht notwendig, dass der Wirkstoffgehalt in der Membran die gleiche Konzentration des Donators erreichen kann. Wichtig ist lediglich eine konstante Konzentration des Diffusanten an der Membranoberfläche. Diese Annahme wird durch den Einsatz von einem 40fachen Volumenüberschuss gegenüber dem Akzeptor bei den Harnstoffdiffusionsexperimenten gerechtfertigt.

Für eine vollständige Beschreibung des Systems ist eine zusätzliche Bedingung für den unteren Rand der Membran erforderlich. Bei der Akzeptorkonzentration ($v(t)$) wird (4.2) angenommen. Diese Bedingung setzt einen sehr flachen Akzeptor voraus, bei dem davon ausgegangen werden kann, dass sich der Diffusant sehr schnell gleichmäßig, ähnlich einer Franz'schen Diffusionszelle, bei der der Akzeptor gerührt wird, verteilt. Bei der experimentellen Anordnung ist dies mit einer Akzeptorhöhe von nur 1,3 mm gegeben. Ein Modell, bei dem eine dynamische Randbedingung an der Membranunterseite zugrunde gelegt wird, wurde nach bisheriger Kenntnis nicht beschrieben. Mit der Annahme einer dynamischen Randbedingung kann jedoch ein Akzeptor zwischen dem Kristall und der Membran bei der mathematischen Modellierung zur Ermittlung eines Diffusionskoeffizienten berücksichtigt werden.

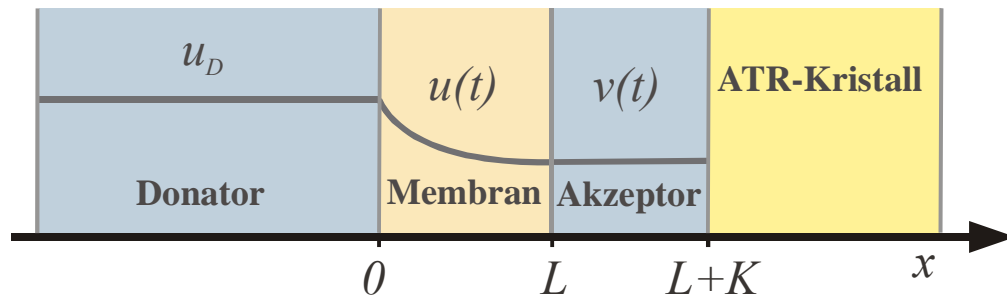


Abb. 14: Skizze und Annahmen beim mathematischen Modell (vereinfachte Momentaufnahme im Verlauf des Diffusionsprozesses). Dabei sind L die Membrandicke, K die Akzeptorhöhe, $v(t)$ die Stoffkonzentration im Akzeptor zum Zeitpunkt t , $u(t)$ die Stoffkonzentration in der Membran zum Zeitpunkt t und u_D die Stoffkonzentration im Donator

Randbedingungen:

$$u(t, x = 0) = u_D = \text{const.} \quad 4.1$$

$$u(t, L) = v(t) \quad 4.2$$

Im Inneren der Membran gilt das zweite Fick'sche Diffusionsgesetz.

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \quad 0 \leq x \leq L, \quad t \geq 0 \quad 4.3$$

Die Anfangsbedingungen werden wie folgt definiert: Zu Beginn der Messung für $t = 0$ ist die Konzentration des Diffusanten in der Membran null. Dies wird mit der homogenen Anfangsbedingung (4.4) modelliert. Des Weiteren erfolgt die Annahme, dass beim Start der Messung ($t = 0$) kein Wirkstoff im Akzeptor vorhanden ist (4.5).

Anfangsbedingungen :

$$u(t = 0, x) = 0 \quad 4.4$$

$$v(t = 0) = 0 \quad 4.5$$

Die Akzeptorkonzentration $v(t)$ erhöht sich proportional zum Diffusionsfluss an der Membranunterseite, der nach dem ersten Fick'schen Diffusionsgesetz beschrieben werden kann und umgekehrt proportional zur Höhe K des Akzeptors ist (4.6).

$$v'(t) = -\frac{D}{K} \frac{\partial u}{\partial x}(t, L) \quad 4.6$$

Die Akzeptorhöhe wird aufgrund ihres Einflusses auf das Akzeptorvolumen berücksichtigt, da sich die Akzeptorkonzentration bei gleicher durch die Membran tretender Stoffmenge volumenabhängig ändert. Dabei wird angenommen, dass keine räumlichen Konzentrationsunterschiede im Akzeptor vorliegen. Aus diesem Grund wurde die Akzeptorhöhe niedrig gewählt. Die Tatsache, dass die Diffusion in der

Membran um Größenordnungen langsamer ist als die Diffusion im Akzeptor ($D_{Akzeptor} \gg D_{Membran}$), rechtfertigt diese Vereinfachung (siehe Kapitel 7.2).

Die Randbedingung an der Membranunterseite für $x = L$ wird auch als dynamische Randbedingung bezeichnet, weil an dieser Stelle eine zeitliche Änderung der Konzentration erfolgt. Da es sich um ein lineares Differentialgleichungssystem handelt, kann mit Hilfe eines Separationsansatzes eine Lösung in Form einer Fourierreihe hergeleitet werden. Details hierzu sind im Report bei Wensch et al. beschrieben (Wensch et al. 2003). Dokumentiert wird das Ergebnis durch:

$$u(t, x) = u_D \left(1 - \sum_{n=0}^{\infty} c_n \exp(-\lambda_n^2 D t / L^2) \sin(\lambda_n x / L) \right), \quad 4.7$$

mit implizit definierten Eigenwerten $n\pi \leq \lambda_n \leq (n+1/2)\pi$, die die Gleichung

$$\lambda_n K / L \sin \lambda_n - \cos \lambda_n = 0, \quad 4.7$$

erfüllen, wobei

$$c_n = 2 / (\lambda_n (1 + K / L \sin^2 \lambda_n)) \quad 4.8$$

ist.

Die Lösung setzt sich dementsprechend als unendliche Reihe von Eigenfunktionen $\sin(\lambda_n x / L)$ additiv zusammen. Sie konvergiert, bedingt durch exponentiellen Abfall in den Vorfaktoren $\exp(-\lambda_n^2 D t / L^2)$, sehr schnell. Bereits nach kurzer Zeit wird die Dynamik des Systems ausschließlich durch die erste Eigenfunktion $\sin(\lambda_0 x / L)$ bestimmt, wobei λ_0 dem kleinsten Eigenwert entspricht. Eine sehr gute Näherung für den Diffusionskoeffizienten wird erhalten, wenn die Messdaten nach einem einfachen exponentiellen Modell $y(t) = u_d (1 - \exp(-\alpha \cdot t))$ angepasst werden und anschließend der Exponent entsprechend Gleichung 4.7 nach D umgestellt wird. Hieraus ergibt sich $D \approx \alpha \cdot L^2 / \lambda_0^2$.

Der Parameter α beschreibt die wesentliche Dynamik des Systems bereits vollständig. Aus diesem Grund ist aus α der Diffusionskoeffizient sehr genau bestimmbar, völlig unabhängig davon, ob die Diffusionsgeschwindigkeit im Akzeptor vernachlässigt wird oder nicht. Falls rückblickend die (als gegeben vorauszusetzende) Diffusionsgeschwindigkeit im Akzeptor berücksichtigt werden soll, so ist das prinzipiell durch eine Korrekturrechnung möglich. Diese Korrektur erfordert keine neue Kurvenanpassung mit den Originaldaten, sondern nur eine Bearbeitung der hier bestimmten Diffusionskoeffizienten. Die Herleitung dieser Korrekturformeln, die

allerdings mathematisch sehr anspruchsvoll ist und den Rahmen dieser Arbeit gesprengt hätte, wird derzeit am Institut für Numerische Mathematik verfolgt.

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Diffusionskoeffizienten wurden direkt mit 20 Reihengliedern, entsprechend der analytischen Lösung in Gleichung 4.7, mit Hilfe des Programmpakets MATHEMATICA (Wolfram Research, Champaign, IL, USA) bestimmt.

Somit sind die Erfordernisse für die Parameterschätzaufgabe gegeben, die wie folgt formuliert werden kann:

Eine Messreihe, welche der zeitlichen Konzentrationsänderung im Akzeptor $u(t, L)$ entspricht, sowie die Parameter L und K sind gegeben. Gesucht ist eine Schätzung für die Diffusionskoeffizienten D und die Konzentration in der obersten Haut- bzw. Membranschicht.

Die Anpassung der Messdatenreihen erfolgte mit einem nichtlinearen kleinst-Quadrat-Ansatz und dem Marquardt-Levenberg-Algorithmus. Da gute Startwerte für D und u_D bestimmt werden können, konvergiert die nichtlineare Marquardt-Levenberg-Iteration im zweidimensionalen Parameterraum schon nach wenigen Schritten.

Bei der Entwicklung des mathematischen Modells wurde die Möglichkeit, einen zusätzlichen Akzeptor zwischen Membran und ATR-Kristall einzubeziehen, wie es bei der Diffusionszelle der Fall ist, berücksichtigt. Mit dem im Ergebnis erhaltenen analytischen Modell wurden die experimentell ermittelten zeitlichen Kurvenverläufe der Messpunkte nach einer exakten Lösung gefittet.

Als direktes quantitatives Maß für die Güte jedes berechneten Diffusionskoeffizienten in dieser Arbeit ist das relative Vertrauensintervall für die Diffusionskoeffizienten angegeben. Diese Vertrauensintervalle wurden im Rahmen der Anpassungsrechnung auf der Basis des mathematischen Modells an die experimentellen Daten von MATHEMATICA mit berechnet. Neben dem Vertrauensintervall ist auch die Qualität der berechneten Diffusionskoeffizienten anhand der Übereinstimmung zwischen experimentell bestimmten Daten und der nach Gleichung 4.7 gefitteten Kurve erkennbar.