

• 综 述 •

口服缓控释制剂数学模型研究概述

陈 健^{1,2}, 朱盛山^{2*}, 蔡延渠², 李润萍²

1. 江西中医学院, 江西 南昌 330004

2. 广东药学院中药开发研究所, 广东 广州 510006

摘 要: 查阅国内外相关文献, 按剂型结构将各种口服缓控释体系对应的数学模型分为贮库型、渗透泵型和骨架型三大类, 从释药机制方面概述了各系统的数学方程, 不同缓控释制剂的释药动力学方程是不同的, 一些模型的假设条件还未能实现, 一些改进的释药系统还没有确切的数学模型, 为缓控释制剂的合理设计和中药缓控释体系数学模型的研究提供参考。

关键词: 口服缓控释制剂; 数学模型; 贮库型; 渗透泵型; 骨架型

中图分类号: R283.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)08-1625-08

Advances in studies on mathematical models of sustained and controlled release systems for oral preparations

CHEN Jian^{1,2}, ZHU Sheng-shan², CAI Yan-qu², LI Run-ping²

1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Research and Development Institute of Chinese Materia Medica, Guangdong College of Pharmacy, Guangzhou 510006, China

Key words: sustained and controlled release for oral preparations; mathematical models; reservoir-type system; osmotic pump-type system; matrix-type system

药物控制释放体系是用物理或化学的方法控制药物释放速率、释放量的一种给药系统, 药物从聚合物控释系统中释放的机制及其数学模型一直是药剂学研究的重点^[1-2]。不同的释药系统具有不同的动力学特征, 通过数据分析可以预测累积释放率的变化情况, 阐明释放过程的基本规律, 判断药物释放与药量及制剂结构等多方面的关系, 为缓控释制剂的合理设计提供理论依据, 并为中药缓控释给药系统数学模型的研究提供了理论基础。

不同的缓控释制剂已经建立了相应的数学模型, 本文将缓控释释放体系按剂型结构不同分为贮库型、渗透泵型和骨架型三大类, 概述近年来药物缓控释释放系统的数学模型。

1 贮库型给药系统 (reservoir-type system)

水溶性药物被包裹在惰性聚合物基材内, 由聚合物膜中的孔道释放出来, 药物的扩散完全由包衣膜控制, 常用辅料为乙基纤维素 (ethylcellulose, EC) 和聚丙烯酸树脂 (polyacrylic resin) 等, 药物释放过程中外层膜保持完整, 释药模式见图 1。贮

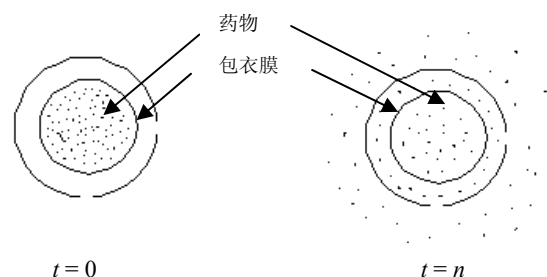


图 1 贮库型释药模式

Fig. 1 Drug release mode of reservoir-type system

库型体系应用广泛, 有片剂、微丸、胶囊等。贮库型又可以细分为微孔膜型和致密膜型。

1.1 药物释放机制——单纯扩散

控释机制是单纯的扩散控释, 释药速率取决于聚合物膜的性质和药物的溶解度, 扩散符合 Fickian 第一定理^[3-5]:

$$\frac{dM_t}{dt} = -DA \frac{dC}{dt} \quad (1)$$

dM_t/dt 为扩散面物质的量的时间变化率即药物扩散速率, A 为扩散面积, D 是药物在介质中的扩散系数, dC/dt 是膜内

收稿日期: 2011-02-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30973954); 国家科技部“十一五”科技支撑课题 (2006BAI0PB08-02)

作者简介: 陈 健 (1986—), 女, 河北石家庄人, 硕士研究生, 从事中药新剂型与新技术研究。

Tel: (020)39352540 E-mail: chen_jian_1986@163.com

外的药物浓度梯度, 负号表示扩散沿浓度下降的方向进行

D 定义为单位浓度梯度, 单位时间内通过单位截面积的物质的量, 单位为 m^2/s , 表示物质在介质中的扩散能力。Einstein 推导得到 D 的关系式^[5]:

$$D = \frac{RT}{N_A} \times \frac{1}{6\pi\eta r} \quad (2)$$

R 为理想气体常数; T 为绝对温度, N_A 为阿佛加德罗常数, η 为介质黏度, r 为物质的半径

Higuchi 等^[6]研究的释药模型均为药物溶解在溶剂中后扩散出来的过程, 由 Fickian 扩散定律所控制, 并假设药物稳态释放, 装填量远大于药物在介质中的饱和溶解度; 扩散阻力集中在膜相, 为完全无限渗阱, 理想的漏槽状态; 膜本身既不溶胀也不收缩; 溶剂的扩散速度随路径的变长而减小。Higuchi 模型是扩散型药物释放系统的经典模型, 其公式为:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{A}{2} \sqrt{\frac{2DC_s C_0}{t}} \quad (3)$$

A 为表面积, D 是溶质在聚合物材料中的扩散系数, C_s 是药物在系统中的溶解度, C_0 是药物在系统中的总浓度

1.2 释药模型

1.2.1 微孔膜型系统 (microporous membrane-type system) 不溶性聚合物基材中加入致孔剂可制成微孔膜系统, 孔径 $0.01 \sim 0.05 \mu\text{m}$, 药物经过膜后被溶剂充满的微孔释放。

其扩散符合 Fickian 第一定理, 方程^[3]:

$$J = \frac{dM_t}{dt} = \frac{\varepsilon A K_v D \Delta C}{\tau l_p} \quad (4)$$

$$K_v = 10^{-2\nu} / \varepsilon K_p \quad (5)$$

J 为 t 时的释药速率; M_t 为 t 时间的累计释放量; ε 和 τ 分别

为膜的孔隙率和曲率; A 为释药面积; K_v 为聚合物膜对 D 的减少分数, 取决于溶质分子直径与膜孔直径的比值 ν , 对于不被聚合物选择性吸附的溶质分子, ν 在 $0.1 \sim 0.5$; l_p 为膜厚; ΔC 为膜内外药物浓度差; K_p 为孔壁介质分配系数

1.2.2 致密膜型系统 (dense membrane-type system) 致密膜又称非多孔膜 (nonporous membrane), 孔径在 $0.5 \sim 1 \text{ nm}$, 孔隙率小于 10%, 致密膜的“孔道”实际上是聚合物大分子链之间的自由空间, 药物经致密膜的扩散为通过聚合物材料的扩散。

致密膜型系统药物的释放包括药物在分散相 / 膜内侧的分配、在膜中的扩散和膜外侧 / 环境界面的分配 3 步。当药物装填量大大高于药物在聚合物内形成饱和溶液所需的量, 则为恒速释放或零级释放。

释放速率方程^[7]:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{ADK\Delta C}{l_p} \quad (6)$$

K 为药物在膜和环境介质中的分配系数

2 渗透泵型给药系统 (osmotic pump-type system)

渗透泵系统以体系与体液渗透压差为驱动力, 能均匀恒速释放药物, 其释药速率受胃肠道因素影响小, 体内外相关性好。

口服渗透泵片由药物、半透膜材料、高渗物质和推动剂组成, 半透膜上用激光打一小孔作为药物的输出通道。该系统按结构可分为: 单室渗透泵和多室渗透泵。前者的零级特征不显著, 释药不完全, 主要用于易溶性药物, 释药模式见图 2; 后者至少由两层组成, 即药室和动力室, 适用于难溶性药物, 可恒速释放药物, 释放速率只与药物的溶解度有关。

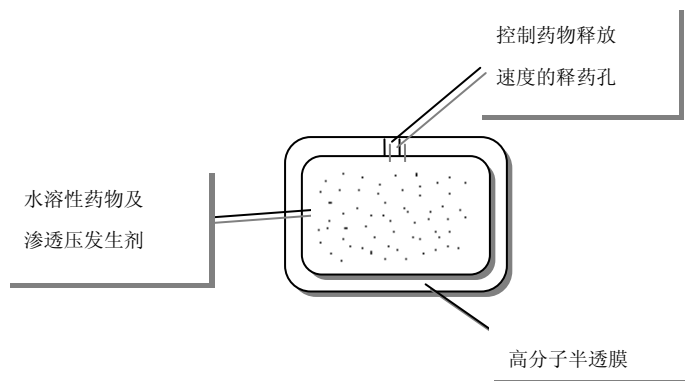


图 2 单室渗透泵释药模式示意图

Fig. 2 Drug release model of monolithic osmotic pump-type system

单室渗透泵片剂药物释放速率方程^[8]:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{KAC_s}{l_p}(\Delta\pi - \Delta p) \quad (7)$$

K 为膜对水的渗透系数, C_s 为膜内药物溶液的饱和浓度, $\Delta\pi$ 为渗透压差, Δp 为流体静压差

双室渗透泵的释药推动力和方程均与单室的不同, 其模型尚需进一步推导。Toshiaki 等^[9]研制了无需能量的自调整半透膜药物渗透泵长期持久释放胰岛素 (insulin), 膜的变形使得泵体积变化, 将化学能直接转化为机械能。此类渗透泵释药速率不符合式 (7), 有待继续推导。

3 骨架型给药系统 (matrix-type system)

骨架型缓释系统是研究得最多的药物控制释放系统, 药物均匀分散在聚合物骨架中。骨架型给药系统又可分为亲水不膨胀骨架系统、溶胀型骨架系统和溶蚀型骨架系统三大类^[10]。

3.1 亲水不膨胀骨架系统 (hydrophilic nonswelling matrix system)

亲水不膨胀骨架系统是以不溶于水的聚合物如聚乙烯 (polyethylene, PE) 等, 为骨架材料制备的缓释体系, 骨架接触溶剂后, 药物溶解并形成充满液体介质的孔道, 药物通过孔道向外扩散释放, 骨架不崩解, 释药不完全。孔道的形态对药物的扩散起到决定作用, 其释药速率方程可由 Higuchi 扩散模式推导得到^[11]:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{A}{2} \sqrt{\frac{2D\epsilon C_s C_0}{\pi t}} \quad (8)$$

C_0 为载药量, C_s 为药物在介质中的溶解度

3.2 溶胀型骨架系统 (swelling-type controlled system)

亲水凝胶骨架片是典型的溶胀控制系统, 系统接触溶剂后, 聚合物吸水溶胀, 片剂表面形成一层凝胶层, 药物穿过溶胀的聚合物 (黏弹态) 释放, 该凝胶层控制着药物的释放, 此类片剂释药速率先快后慢。羟丙甲纤维素 (hydroxypropylmethylcellulose, HPMC) 因其载药量大、无毒, 黏度多样化, 容易被制成简单、牢固的剂型, 现已成为最常用的亲水膨胀骨架材料^[12-13]。

目前认为药物从高分子骨架中释放的机制有以下 3 种: (1) 最开始且最重要的机制是药物溶解、溶出并通过聚合物扩散出去, 即“Fickian 释放”; (2) 非“Fickian 释放”或称异常转移; (3) “零级速率释放”或称 Case II 转运、溶胀控制。Maggi 等^[14]认

为溶胀骨架中药物主要通过扩散释放, 但许多实验结果不符合 Higuchi 模型。Paul 等^[15]认为, 药物由聚合物骨架系统中的释放是溶胀和扩散共同控制的过程, 研究表明, 对于半无界和有界聚合物系统, 药物在一段时间内以零级速率释放。

3.2.1 HPMC 溶胀骨架系统的研究

(1) 片层移动法阐述 HPMC 骨架系统的释药机制 HPMC 为线性结构没有化学交联, 不溶于水, 其释药由药物扩散、溶解和聚合物的溶胀、溶蚀来控制^[16]。Colombo 等^[17]将药物释放与半片片层移动联系起来, 运用 X 射线、旋光显微、影像分析、核磁分析等技术确定各层位置。图 3 为 HPMC 骨架的 3 个运动界面, 药物在扩散面上溶解, 沿轴向扩散到浸蚀面, 骨架在此界面上发生浸蚀。这一现象与药物水溶性、骨架的载药量密切相关。

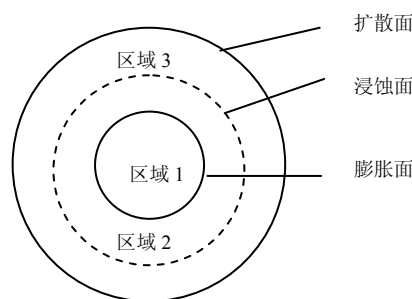


图 3 HPMC 骨架片的 3 个移动片层

Fig. 3 Three mobile lamellae of HPMC matrices

Johansen 等^[18]通过一个详尽的数学模型验证了 HPMC 骨架中半片膨胀、扩散和浸蚀面运动的实验数据, 得到了 3 个运动面的移动速率方程。

膨胀面的移动速度为:

$$\frac{dz_s}{d\tau} = - \left[\frac{y_{w2}|_{z_s} - y_w^*}{1 - y_w^*} \right]^n \quad (9)$$

扩散面的移动速度为:

$$\frac{dz_D}{d\tau} = \alpha\beta\gamma f_s D_{GDD} \frac{\partial y_D}{\partial z} \Big|_{z_D} - (f_s - 1) \frac{dz_s}{d\tau} \quad (10)$$

浸蚀面的移动位置:

$$Z_E = \sqrt{z_s^2 + (1 - z_s^2)f_s} \quad (11)$$

并最终导出药物的累积释放百分数为时间的函数:

$$F_D(\tau) = 1 - z_s^2 - \frac{(z_D^2 - z_s^2)}{f_s} - \frac{2\alpha\delta}{f_s} \int_{z_D}^{z_E} y_D y_{w3} z dz \quad (12)$$

模型中涉及的大量参数分别是膨胀、扩散面的移动参数, HPMC 及溶剂的特性参数, 表达式复杂, 需通过高级处理器计算。

(2) HPMC 溶胀系统模型的研究 Siemann 等^[19]介绍了典型骨架中水分、溶解药物和依赖于浓度的扩散系数的快速平衡。在此基础上 Johansen 等^[17]以丁咯地尔磷酸吡哆醛 (bufloxedil pyridoxal phosphate, BPP)、nitrofurantoin (NTF) 和双氯芬酸钠 (diclofenac sodium, DCN) 为模型药, 建立了一个药物由 HPMC 膨胀骨架中释放的模型, 包括主要的限速步骤、药物微粒的溶解、骨架的膨胀、水和溶解药物在凝胶层中的扩散和溶解药物的外部质量转移。但是对于膨胀面消失后由于水分的持续渗入骨架继续膨胀的现象, 未能给出明确的解释。

Shoab 等^[20]用 HPMC 为骨架材料制备了法莫替丁缓释片, 并用已有模型拟合评价了其释药机制和动力学。Petrovic 等^[16]运用星点混合实验设计研究了将卡波姆添加于 HPMC 的氨茶碱骨架片中对于茶碱释放的影响及其释放机制。实验表明仅含 HPMC 的骨架片以 Case II 转运为主, 添加卡波姆后因其高分子交联性质, 药物释放变缓, 释药机制为异常扩散。

Maggi 等^[14]用 HPMC、羧甲基纤维素钠 (carboxymethylcellulose sodium, CMC-Na) 和两者混合物 (1:1) 分别作为水溶性药物盐酸地尔硫卓的载体, 研究了不同 pH 值下药物的释放行为。体外释放研究表明, pH 值在 4.5 和 6.8 时, 以混合物为载体时克服了两者的分别溶出延滞和溶出太快的弊端, 使释药机制达成扩散和浸蚀的统一, 符合零级动力学。

Windberg-Baarup 等^[21]研究了咖啡因 (caffeine) 透过聚维酮 (polyvinylpyrrolidone, PVP) 包含物从 HPMC 骨架中的释放行为, 证实 HPMC 的凝胶强度在 PVP 临界浓度时会降低, 导致缓释片崩解, 碎片继续延缓释放, 达到双峰释放, 拐点随着 PVP 量的增加会提前。他们还利用 Excel 模拟了一个三次函数方程和一个累积分布函数, 来预测 PVP 量变化对于释药动力学调控的影响, 为今后设计小剂量水溶性药物的缓释释放提供了依据。

Quinten 等^[22]将热熔压制和铸模技术用于缓释骨架片的研究中, 用 EC 和 HPMC 作为控释材料, 评价制备过程中温度、EC 和 HPMC 黏性强度和 HPMC 浓度、物化性质对骨架片释药动力学的影响。研究表明

EC 和酒石酸美托洛尔组成的制剂不能完全释放, 加入 HPMC 后, 因能引起水摄取量和膨胀的加速, 从而加快释药速率。含 50%HPMC 的处方完全按照一级释药, EC 和 HPMC 黏度大 (EC 大于 20 mPa·s, HPMC 在 4 000~10 000 mPa·s), 释药会变快。

由此可见, 聚合物的物化性质不同会介导骨架不同的释药行为, 药物在高强度载体中的释放为扩散控制, 药物的溶解性为控制因子; 低黏度材料中的释药机制为高分子材料的浸蚀并逐渐引导向零级释放动力学。针对不同型号和黏性强度的 HPMC 来控制药物释放的研究已有很多, 但是关于不同化学结构和释药机制的聚合物联合控制药物释放的报道还不多^[16], 有必要深入研究并建立这些系统的数学模型。

3.2.2 溶胀骨架系统的释药模型 Ritger 等^[23]提出了一个半经验指数方程, 即 Ritger-Peppas 方程式: $M_t/M_\infty = kt^n$, 来确定药物释放机制。对于片状聚合物系统, $n=0.5$ 和 $n=1$ 分别对应于 Fickian 扩散和 Case II 转运, n 在 0.5~1, 为两者共同作用的结果, 非 Fick 扩散。方程仅适用于 $M_t/M_\infty < 0.6$ 的情况。

Peppas 等^[24-25]又提出了扩散德伯拉数 D_e 和溶胀界面数 S_w , 来分析亲水凝胶中的溶胀控释机制。将 D_e 定义为聚合物特征松弛时间与释放介质在聚合物中的特性扩散时间的比值:

$$(DEB)_D = \lambda_m / \theta_D \quad (13)$$

其中 $\theta_D = L^2/D_s$, D_s 为介质在聚合物中的扩散系数, L 为控释系统的特征长度

将溶胀界面数定义为溶胀界面移动速率 v 与药物扩散系数 D_i 的比值:

$$S_w = v\delta/D_i \quad (14)$$

v 为溶胀界面的移动速率, δ 为凝胶层的厚度

Peppas 等认为当 $S_w \gg 1$ 时, 介质的渗透速率大于药物通过凝胶层的速率, 药物的移动起决定作用, 符合扩散控制过程; 而当 $S_w \ll 1$ 时, 介质的移动速率小于药物的移动速率, 介质的移动控制整个过程, 呈现 Case II 转运, 药物恒速释放, 为零级动力学; $S_w \approx 1$ 时, 两者共同发挥作用。

李凌冰^[26]考虑了溶剂渗透引起材料的松弛膨胀, 将 Fickian 扩散方程与反映应力应变关系的弹性体方程相耦合, 得到药物释放速率为:

$$dM/dt = S_d [-D_d \partial A / \partial x]_{x=h} \quad (15)$$

dM/dt 表示药物的释放速率, D_d 为药物的扩散系数,

$[-D_d \frac{\partial A}{\partial x}]_{x=h}$ 为在 $x=h$ 处药物的通量, S_d 为表面积

之后引入无量纲方程组,并用奇异摄动法^[26]进行求解。利用 D_e 和 S_w 对溶胀控制下偏离扩散定律的药物释放过程进行了研究,建立了药物从亲水聚合物凝胶系统中释放的数学模型。从理论上证实只有当 $S_w \ll 1$ 且 $D_e \gg 1$ 时,药物呈现零级释放规律,修正了 Peppas 等的结果,为设计恒速释药装置提供了重要的理论依据。

对介质的移动来说, $D_e \gg 1$ 时,聚合物特征松弛时间大于释放介质的特征扩散时间,即松弛速度小于扩散速度,松弛在介质移动过程中起决定作用,呈现出 Case II 恒速规律。当 $D_e \ll 1$ 时,扩散在介质移动过程中发挥决定作用,呈扩散运动规律。 $D_e = 1$ 时,两者共同发挥作用。

当 $D_e \gg 1$ 时,介质的移动速度为:

$$R(t) = -\frac{\bar{K}(1-u^*)DC_s t}{hC_o} + h(1+\psi D_e) \quad (16)$$

$$\frac{dR}{dt} = -\frac{\bar{K}(1-u^*)DC_s}{hC_o} \quad (17)$$

介质的移动近似恒速运动,呈现出 Case II 扩散规律。

当 $D_e \ll 1$ 时,介质的移动速度为:

$$R(t) \approx \left[\frac{2(1-u^*)DC_s t}{\Theta C_o} + \frac{h^2}{\Theta^2 K^2} \right]^{1/2} - \frac{h(1-\Theta \bar{K})}{\Theta \bar{K}} \quad (18)$$

$$\frac{dR}{dt} \approx \frac{(1-u^*)DC_s}{\Theta C_o} \left[\frac{2(1-u^*)DC_s t}{\Theta C_o} + \frac{h^2}{\Theta^2 K^2} \right]^{-1/2} \quad (19)$$

与时间的负二分之一次方成正比,呈现出扩散运动规律。 $D_e = 1$ 时,两者共同发挥作用。

当 $S_w \gg 1$ 时,药物释放速率为:

$$\frac{dM}{dt} \approx S_d D d \varepsilon A_s \left[2t D_d \frac{v_s C_s}{(1-v_s)C_o} \right]^{-1/2} \quad (20)$$

当 $S_w \ll 1$ 时,药物释放速率为:

$$\frac{dM}{dt} = S_d A_o \frac{(1-u^*)(1+\psi D_e)DC_s}{\Theta C_o} \times \left[\frac{2(1-u^*)(1+\psi D_e)DC_s t}{\Theta C_o} + \frac{(1+\psi D_e)^2 h^2}{\Theta^2 K^2} \right]^{-1/2} \quad (21)$$

$$\psi = \eta E h^2 / D^2; \quad \bar{K} = h K_1 C_o / D; \quad v_s = A_s / A_o \approx O(\varepsilon)$$

S_d 为表面积, D_d 为药物在聚合物中的扩散系数, A_s 为药物在介质中的饱和溶解度, C_s 为溶剂在聚合物材料中的溶解度, C_o 为系统外纯介质的浓度, E 为弹性模量, K_1 为常数, C 为溶剂的浓度, A_o 为药物装填量, h 为片状基质的厚度,

D 为药物固有扩散系数, D_e 为扩散德伯拉数,计算中 D 、 C 、 η 和 v 看做常数处理

3.2.3 光降解控释模型 Griffin 等^[27]认为低交联度水凝胶的高溶蚀性会导致系统分散成碎片,不能实现对小分子药物的控制释放,将治疗药物通过可降解链连接到高聚物网络中(图4),随着链的降解,药物逐渐释放。

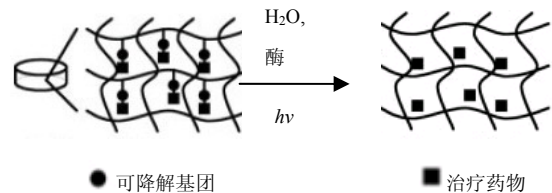


图4 由可降解链连接到水凝胶中药物的释放

Fig. 4 Drug release by biodegradable chain connected to hydrogel

研究者将丙烯酸-邻硝基二甲苯醚共轭到荧光素上合成了一个可光降解的药物释放单体,研究了荧光素由 PEG 水凝胶网状结构中的光控制释放。光强度、曝光时间和波长均可调控释放曲线,研究者还开发了一个可定量预测光降解控制低交联度亲水凝胶释放的模型,由 MATLAB R2008b(数学处理器)处理数据,仅在 405 nm 处有些许偏差,365 nm 处对于不同的凝胶厚度、光强和波长,实验数据和预测值都相当吻合。实验中释放分子远小于水凝胶网眼,荧光素与网络中的扩散没有相关性,因此模型中并未融入分子扩散。方程(22)表示体系中光降解基团的浓度与曝光时间的函数关系式。

$$[PD] = [PD]_0 e^{-\left(\frac{\phi \varepsilon \lambda I (2.303 \times 10^{-6})}{N_A h c} t \right)} \quad (22)$$

其中 ϕ 为量子产率, ε 为分子吸收值, I 为光强度/辐射, λ 为波长, N_A 为阿佛加德罗常数, h 为普朗克常数, c 为光速

可光解基团的消耗对时间的半对数图的斜率即为光降解的速率常数,可光解基团的消耗速率与荧光共轭物释放入系统的速率为:

$$R_{PD} = -\frac{d[PD]}{dt} = \left(\frac{\phi \varepsilon \lambda I (2.303 \times 10^{-6})}{N_A h c} \right) e^{\left(\frac{\phi \varepsilon \lambda I (2.303 \times 10^{-6})}{N_A h c} t \right)} \quad (23)$$

高分子吸收引起系统中的光衰减,可自行调节释放量或者说衰减可以使凝胶中产生化学梯度,这

是其他释放机制无法比拟的。运用 Beer-Lambert 定律可以表征光衰减与物质吸收的关系。

$$I(x, I) = I_0 e^{-\sum_{i=1}^N \varepsilon_i \int_0^x C_i(x', t) dx'} \quad (24)$$

3.3 溶蚀型骨架系统 (erosion controlled system)

溶蚀型骨架系统由不溶于水但可溶蚀的惰性蜡质、脂肪酸及其酯类为骨架材料,如蜂蜡 (beeswax)、乳酸 (lactic acid)、棕榈酸甘油酯 (palmitin) 等。当聚合物降解速率和药物扩散速率分别为限速步骤时,释药机制分别为降解控释和扩散控释。扩散控释前已叙述。

聚合物降解方式有两种:表面降解和本体降解。前者聚合物降解溶蚀与药物释放同步进行,聚合物水解只发生在聚合物-水界面上,释药速率受系统表面积、体积比及形状的影响;由共聚法合成具有亲水或疏水基团的聚合物可调节表面降解速率。本体降解为内外同时进行,相对分子质量变化大、水渗透快;影响因素有相对分子质量、环境 pH 值和温度等,为一级释药动力学;可通过调节共聚物中单体的配比控制本体降解速率^[28]。

Hopfenberg 模型^[29]描述了主要受表面溶蚀控制的聚合物载体的药物释放过程,并假设释药率与药物载体表面积成比例,且载体表面积随时间而变化;又假设所有影响药物释放的物理化学因素的叠加效果是单一的零级过程。由此假设得到的药物释放量公式为:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 t}{C_0 a} \right]^n \quad (25)$$

M_t 和 M_∞ 表示在时间为 t 和无穷时的药物累积释放量; C_0 表示体系内部药物的初始浓度; a 表示球体的半径、圆柱体横断面半径或薄片厚度的一半; n 为“形状因子”, $n_{\text{球体}}=3$, $n_{\text{圆柱体}}=2$, $n_{\text{薄片}}=1$; k_0 表示常数

由公式可看出,载体形状对释药速率有很大影响。

Heller 和 Baker 模型^[30]与 Couarraze 模型^[31]是在 Higuchi 模型的基础上研究了可降解聚合物的释药模型,认为聚合物基体以本体降解,同时考虑药物扩散因素。模型所描述的药物释放率随着载体内部药物扩散途径的增加而增加,符合一级动力学,适用于聚乳酸 (polylactic acid, PLA) 或聚乳酸羟基乙酸共聚物 (PLGA) 为载体的药物释放情况。Couarraze 等研究了模型药物 Mifepristone 在 PLGA 中的释放情况,并假设聚合物链以一级动力学方式

断裂,药物扩散系数 D 与时间 t 满足关系: $D=D_0 \exp(kt)$, D_0 为药物的固有扩散系数, k 为聚合物降解速率常数,得到药物累积释放量 Q 为:

$$Q = S \sqrt{\frac{2C_0 C_s D_0 [\exp(kt)] - 1}{k}} \quad (26)$$

S 表示接触到释放介质的膜面积, C_0 和 C_s 分别表示初始药物浓度和药物的溶解度

Couarraze 模型比 Higuchi 模型更加符合实验结果。

4 讨论

4.1 Fickian 第一扩散定律的修正

林亚平等^[32]认为 Fickian 第一定律中的扩散系数 D 随浓度变化,浓度梯度也并不恒定,将扩散系数和浓度梯度分别修正为浓度和时间函数,得到修正后的 Fickian 第一定律:

$$dW/dt = -D_0 C^n A C_0 e^{\alpha t} \quad (27)$$

用于释放面面积恒定, t 时刻尚存药量为 W 的非溶蚀型药物体系; D_0 为药物的固有扩散系数,仅与扩散体系的温度有关; C 为扩散面浓度; C_0 为扩散面上的初始浓度梯度; α 为浓度梯度的时间变化常数; n 一般设定为 0、1 或 2

由式 (2) 可见,浓度仅可能通过影响释放介质黏度 η 来改变 D 值,然而黏度与浓度并无相关性。 D 定义为单位浓度梯度上的扩散量,则 D 值应与浓度本身的绝对变化无关。因此笔者认为林亚平等对于扩散系数修正为浓度的函数是欠妥的。

Fickian 定律中假定释放面积 (A) 恒定,林亚平等对 Fickian 定律的修正式也是适用于释放面积恒定的情况,实际在扩散中 A 在变化,笔者认为还可以将 A 修正为时间的函数。

4.2 溶胀骨架模型中 n 、 S_w 和 D_e 的内在联系

前已细述了溶胀体系的释药是由药物扩散和聚合物溶胀同时控制的,并引入 n 、 S_w 和 D_e 来描述药物释放机制,3 个参数的定义虽不同,但对于溶胀骨架的释药机制的判定是一致的,3 个参数间存在内在的联系。

$S_w \gg 1$ 时,由式 (20) 可见,释药速率与 $t^{-1/2}$ 成正比,积分可知,释药百分率与 $t^{1/2}$ 成正比,即 $M_t/M_\infty = kt^n$ 中 $n=0.5$; $n=0.5$ 对应扩散控制,与 $S_w \geq 1$ 时扩散为限制因素相吻合。同样 $S_w \ll 1$ 与 $n=1$ 相对应,聚合物溶胀控制药物释放,释药速率为恒速释放。 $S_w \approx 1$ 时,扩散和溶胀同时控制,即非 Fickian 扩散, n 在 0.5~1。

$D_e \gg 1$ 时,介质向片剂的移动由聚合物的松弛

溶胀控制,由式(17)可见,介质移动速率恒定。而药物向外释放都是借助于介质进行的,实际上药物的释放与介质渗透入聚合物的行为是一致的,也就是此条件下药物的释放同样由溶胀控制,符合零级动力学,即 $S_w \ll 1$ 时的情况。同理, $D_e \ll 1$ 即 $S_w \gg 1$ 时的药物释放情况。 $D_e = 1$ 时,扩散和溶胀同时控制药物释放。

5 展望

缓控释制剂数学模型的研究为新药的研制、剂量的确定、给药方案的设计和临床合理化用药提供依据,具有很高的参考价值。目前的数学模型均以体外释放数据来检验模型的准确度,一些模型的假设条件还未能实现,一些改进的释药系统还没有确切的数学模型,因此缓控释系统的数学模型有待于进一步的完善与改进。同时,目前的数学模型都是以化学药为模型药研究得到的,如何将化药数学模型应用于中药制剂更加复杂的释放机制研究,建立中药缓控释体系的数学模型,指导其制剂的合理设计实现产业化,值得广大医药工作者的关注与重视。

参考文献

- [1] Smolen V F, Ball L A. *Controlled Drug Bioavailability* [M]. New York: John Wiley and Sons, 1984.
- [2] 岳鹏飞, 吴彬, 郑琴, 等. 论中药复方缓控释制剂随方同步/异步释放行为评价模式的创新与商建 [J]. 中草药, 2010, 41(9): 1413-1417.
- [3] 平其能. 现代药剂学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001.
- [4] 李又欣, 冯新德. 控制药物释放体系及其机理 [J]. 高分子通报, 1991(1): 19-27.
- [5] 侯新朴, 詹先成. 物理化学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [6] Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication, theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices [J]. *J Pharm Sci*, 1963, 52: 1145-1149.
- [7] Baker R W, Lonsdale H K. *Controlled Release of Biologically Active Agents* [M]. New York: Plenum Press, 1974.
- [8] 朱盛山. 药物新剂型 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2004.
- [9] Nagakura T. *Transducers'95* [C]. Stockholm: Institute of Electrical and Electronics Engineers, 1995.
- [10] 徐海玉, 张铁军, 赵平, 等. 中药缓控释制剂的研究现状及研发思路 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 30-35.
- [11] 陈力, 刘砚韬, 黄亮, 等. 缓控释系统药物释放的数学模型研究进展 [J]. 中国药业, 2008, 17(11): 1-4.
- [12] 徐晖, 丁平田, 郑俊民. 聚合物释放系统中非扩散控制释放 [J]. 药学学报, 2000, 35(9): 710-714.
- [13] Gothoskar A V. Study of effect of polymer viscosity and polymer: excipient ratio on drug-release patterns from swellable matrices [J]. *Drug Deliv Technol*, 2005, 5: 1-7.
- [14] Maggi L, Segale L, Machiste E O, et al. Matrices containing NaCMC and HPMC 1. Dissolution performance characterization [J]. *Int J Pharm*, 2007, 333: 136-142.
- [15] Chandrasekaran S K, Paul D R. Dissolution-controlled transport from dispersed matrices [J]. *J Pharm Sci*, 1982, 71(12): 1339-1402.
- [16] Petrovic A, Cvetkovic N, Ibri S, et al. Application of mixture experimental design in the formulation and optimization of matrix tablets containing carbomer and hydroxypropylmethylcellulose [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(12): 1767-1774.
- [17] Wise D L. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology* [M]. New York: Marcel Dekker Inc, 2000.
- [18] Johansen K D. Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial front movements [J]. *J Controlled Release*, 2003, 90: 1-21.
- [19] Siemann J, Peppas N A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 48: 139-157.
- [20] Shoaib M H, Siddiqi S A S, Yousuf R I, et al. Development and evaluation of hydrophilic colloid matrix of famotidine tablets [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2010, 11(2): 708-718.
- [21] Windberg-Baarup A, Neri C, Byway P V, et al. Modulation of drug release kinetics from hydroxypropyl methyl cellulose matrix tablets using polyvinyl pyrrolidone [J]. *Int J Pharm*, 2007, 337: 246-253.
- [22] Quinten T, De Beer T, Vervaet C, et al. Evaluation of injection moulding as a pharmaceutical technology to produce matrix tablets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 71: 145-154.
- [23] Ritger P L, Peppas N A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices [J]. *J Controlled Release*, 1987, 5(1): 37-42.
- [24] Anderson J M, Kim S W. *Recent Advances in Drug*

- Delivery Systems* [M]. New York and London: Plenum Press, 1984.
- [25] Peppas N A, Khare R. Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1993, 11(1): 1-35.
- [26] 李凌冰, 谭业邦. 亲水聚合物凝胶系统中药物控制释放两类特殊情况的数学模型 [J]. 生物医学工程学杂志, 2003, 20(1): 17-21.
- [27] Griffin D R, Patterson J T, Kasko A M. Photodegradation as a mechanism for controlled drug delivery [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2010, 107(6): 1012-1019.
- [28] 田 威, 范晓东, 陈卫星, 等. 药物控制释放用高分子载体的研究进展 [J]. 高分子材料科学与工程, 2006, 22(4): 19-23.
- [29] Hopfenberg H B. Controlled release from erodible slabs, cylinders, and spheres [J]. *Am Chem Soc*, 1976: 26-32.
- [30] Heller J, Baker R W. Theory and practice of controlled drug delivery from bioerodible polymers [A]. Baker R W. *Controlled Release of Bioactive Materials* [M]. New York: Academic Press, 1980.
- [31] Charlier A, Leclerc B, Couarraze G. Release of mifepristone from biodegradable matrices: experimental and theoretical evaluations [J]. *Int J Pharm*, 2000, 200: 115-120.
- [32] 林亚平, 卢维伦. 非溶蚀型药物体系的释放动力学新模型-Fick 第一扩散定律的修正及其应用 [J]. 药学报, 1997, 32(11): 869-873.

《药物评价研究》征稿与征订启事

《药物评价研究》(原《中文科技资料目录·中草药》)杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级药学科技学术性期刊, 双月刊, 国内外公开发刊。桑国卫院士为名誉主编, 刘昌孝院士任编委会主任委员, 汤立达研究员为主编。

办刊宗旨: 报道药物评价工作实践, 推动药物评价方法研究, 开展药物评价标准或技术探讨, 促进药物评价与研究水平的提高, 为广大药物研究人员提供交流平台。

内容与栏目: 针对药物及其制剂的评价规范以及药理学评价、安全性评价、药效学评价、药物代谢动力学评价、临床评价、上市药物评价等评价研究的内容, 设置论坛、综述、方法学研究、试验研究(论著)、审评规范、国外信息、专题7个栏目。

读者对象: 药品管理、新药研发、药物临床应用、药学教育等相关的高等院校、科研院所、CRO 组织、生产企业、药品管理与审评机构的研究人员、管理人员、临床医生和研究生等。

本刊的创办填补了药物评价领域期刊的空白, 将为我国广大药物研究人员提供一个交流的平台, 通过交流药物评价工作的实践经验, 发展和完善评价的方法学, 探讨评价相关的国际标准或指南, 提高我国的总体评价研究水平。

欢迎广大作者积极投稿, 广大读者踊跃订阅! 本刊自办发行, 订阅请直接与编辑部联系! 本刊热忱与中外制药企业合作, 宣传推广、刊登广告(包括处方药品广告)。

本刊已正式开通网上在线投稿、审稿、查询系统, 欢迎广大读者、作者、编委使用!

《药物评价研究》编辑部

地址: 天津市南开区鞍山西道308号(300193)

电话/传真: 022-23006822

E-mail: der@tiprpress.com

帐号: 441140100100081504

网址: www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com

开户银行: 兴业银行天津南开支行

户名: 天津中草药杂志社