

文章编号: 1000-0887(2001) 04-0331-06

药物从柱型高聚物基体内扩散释放 的活动边界问题*

谭文长, 吴望一, 严宗毅, 温功碧

(北京大学 力学与工程科学系, 北京 100871)

(我刊编委吴望一来稿)

摘要: 采用修正积分法, 得到了药物从柱形高聚物基体内扩散释放的活动边界问题的近似解析解, 给出了扩散边界和药物释放分数的计算公式及其在不同初装浓度下的计算结果。计算结果与实验结果是一致的。进而, 对药物从片形、柱形、球形等不同几何形状的基体内的释放问题进行了对照, 分析了基体的不同几何形状对药物释放的影响。还给出了药物从柱形基体内扩散释放的有效时间的近似计算公式。这对临床实验具有一定的指导意义, 也为进一步研究药物从柱型高聚物基体内扩散释放问题以及缓释制剂的设计提供了理论工具。

关键词: 药物; 扩散释放; 活动边界; 近似解析解

中图分类号: O29:TB11 **文献标识码:** A

引 言

目前, 将临床上确有疗效的药物分散在高聚物固体骨架内, 制成缓释或控释剂型, 是新药开发的重要趋势之一, 因而研究药物从高聚物基体内释放的问题是药物控释系统中一类有重要意义的问题。Paul 等人^[1~3]分别用不同的方法对药物从片形基体内扩散释放的问题进行了研究, Abdekhodie 等人^[4]则对药物从球形基体内扩散释放的问题进行了探讨。关于药物从柱形高聚物基体内扩散释放的问题, Ritger 等人^[5]忽略了扩散边界的影响, 得到了药物释放分数的简化公式, 安玲玲和徐明瑜等人^[6]利用准稳态的假设, 把浓度剖面线性化处理, 也对其进行了理论分析, 而准稳态的假设只有当药物的初装浓度远远大于药物的溶解度时才成立。实际上, 扩散边界是依赖于时间的, 因而, 药物从高聚物基体内扩散释放问题属于活动边界问题 (moving boundary problem), 而活动边界问题是非线性的, 在柱坐标系下没有精确解^[7]。本文取消了准稳态的假设, 利用修正积分法对药物从柱形高聚物基体内扩散释放的活动边界问题进行了理论分析, 得到了该问题的近似解析解, 给出了扩散边界和药物释放分数的计算公式及其在不同初装浓度下的计算结果。计算结果与实验结果进行了对比, 二者吻合得较好。进而, 对药物从片形、柱形、球形等不同几何形状的基体内的释放问题进行了对照, 分析了基体的不同

* 收稿日期: 1999_09_03; 修订日期: 2000_11_09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(10002003); 高等学校骨干教师资助计划项目

作者简介: 谭文长(1966—), 男, 聊城人, 副教授, 博士, 已发表论文 20 余篇;

吴望一(1933—), 男, 浙江镇海人, 教授, 博导, 在国内外刊物发表论文 80 余篇。

几何形状对药物释放的影响。另外,本文还给出了药物从柱形基体内扩散释放的有效时间的近似计算公式。这些结果对控释制剂的设计具有一定的指导意义,也为进一步研究药物从柱形高聚物基体内扩散释放问题提供了新的理论工具。

1 数学模型

本文的基体假设为: 1) 作为基体的高分子聚合物为不溶物质; 2) 考虑细长柱形, 忽略两底面的扩散效应, 或在临床上将柱体剂型的两底面用不渗药膜封住, 假设药物只从基体的侧面沿径向溶出; 3) 满足完全消失条件(perfect sink condition); 4) 药物在基体内的扩散系数 D 为常数。药物从柱形高聚物基体内释放的过程如图 1, 图 2 所示。 R 表示柱形高聚物基体的半径, $S(t)$ 表示扩散边界的位置, 即活动边界, 图 1 中的阴影部分为药物在固体基质内未被溶解的部分。设 $C(r, t)$ 表示已溶解的药物在基体内扩散区域($S(t) < r < R$) 的浓度分布, 药物分散在高聚物基体内的初装浓度为 A , 药物在基体内的溶解度为 C_s 。根据 Fick 第二定律, 药物从柱形高聚物基体中扩散释放的主控方程和边界条件为:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left[r \frac{\partial C}{\partial r} \right] \quad S(t) < r < R, \quad (1)$$

$$C(R, t) = 0, \quad (2)$$

$$C(r, t) = C_s \quad r = S(t), \quad (3)$$

$$D \frac{\partial C}{\partial r} = (A - C_s) \frac{dS}{dt} \quad r = S(t), \quad (4)$$

$$S(t) = R \quad t = 0. \quad (5)$$

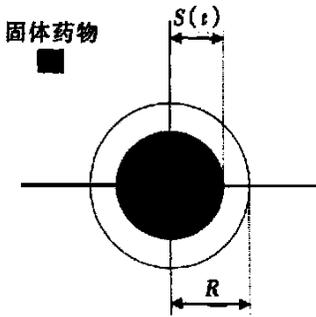


图 1 药物从柱形高聚物基体中释放的截面图

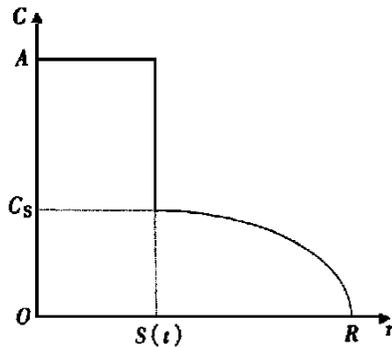


图 2 药物从高聚物基体中释放的浓度剖面

2 求解模型

无量纲化: $\theta = C/C_s$, $x = r/R$, $\tau = Dt/R^2$, $\delta(\tau) = S(\tau)/R$, (1) ~ (5) 化为:

$$\frac{\partial \theta}{\partial \tau} = \frac{1}{x} \frac{\partial}{\partial x} \left[x \frac{\partial \theta}{\partial x} \right] \quad \delta(\tau) < x < 1, \quad (6)$$

$$\theta(1, \tau) = 0, \quad (7)$$

$$\theta(x, \tau) = 1 \quad x = \delta(\tau), \quad (8)$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial x} = \left[\frac{A}{C_s} - 1 \right] \frac{d\delta}{d\tau} \quad x = \delta(\tau), \quad (9)$$

$$\delta(\tau) = 1 \quad \tau = 0 \quad (10)$$

再进行变量代换: $\xi = \ln x$, $\lambda(\tau) = \ln \delta(\tau)$, (6) ~ (10) 变为:

$$e^{2\xi} \frac{\partial \theta}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 \theta}{\partial \xi^2} \quad \lambda(\tau) < \xi < 0, \quad (11)$$

$$\theta(0, \tau) = 0, \quad (12)$$

$$\theta(\xi, \tau) = 1 \quad \xi = \lambda(\tau), \quad (13)$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial \xi} = \left[\frac{A}{C_s} - 1 \right] e^{2\lambda} \frac{d\lambda}{d\tau} \quad \xi = \lambda(\tau), \quad (14)$$

$$\lambda(\tau) = 0, \quad \tau = 0 \quad (15)$$

利用(11)、(13)式, 可把(14)化为:

$$- \left[\frac{\partial \theta}{\partial \xi} \right]^2 = \left[\frac{A}{C_s} - 1 \right] \frac{\partial^2 \theta}{\partial \xi^2} \quad \xi = \lambda(\tau). \quad (16)$$

由(16)式可以看出, 本问题为非线性问题, 在柱坐标系下没有精确解。我们利用修正积分法, 求其近似解析解。首先对方程(11)两边进行二次积分, 并由(14)式得到:

$$\int_{\lambda}^{\xi} d\xi \int_{\lambda}^{\xi} e^{2\xi} \frac{\partial \theta}{\partial \tau} d\xi = -1 + \left[\frac{A}{C_s} - 1 \right] \lambda e^{2\lambda} \frac{d\lambda}{d\tau} \quad (17)$$

假设无量纲浓度 $\theta(\xi, \tau)$ 为如下形式的二次多项式:

$$\theta = a_1 + a_2 \frac{\xi}{\lambda} + a_3 \left(\frac{\xi}{\lambda} \right)^2. \quad (18)$$

由边界条件(12)、(13)、(16)得到:

$$a_1 = 0, \quad (19)$$

$$a_2 = 1 - a_3, \quad (20)$$

$$a_3 = - \frac{A}{C_s} + \sqrt{\left[\frac{A}{C_s} \right]^2 - 1}. \quad (21)$$

把(18)代入(17)式得到:

$$g(\lambda) \frac{d\lambda}{d\tau} = 1, \quad (22)$$

其中

$$g(\lambda) = \left[\frac{A}{C_s} - 1 \right] \lambda e^{2\lambda} + \frac{1}{4\lambda^3} (3a_3 - \lambda + a_3 \lambda) + \frac{e^{2\lambda}}{4\lambda^3} (-3a_3 + \lambda + 5a_3 \lambda - 2\lambda^2 - 4a_3 \lambda^2 + 2\lambda^3 + 2a_3 \lambda^3).$$

求解(22)和(15)得到:

$$\tau = \frac{1}{4} \left[\frac{A}{C_s} - 1 \right] + \frac{1}{2} \left[\frac{A}{C_s} - 1 \right] \left[\lambda - \frac{1}{2} \right] e^{2\lambda} + \frac{1}{16\lambda^2} [(3a_3 - \lambda + a_3 \lambda) + (-3a_3 + \lambda + 5a_3 \lambda - 2\lambda^2 - 4a_3 \lambda^2 + 2\lambda^3 + 2a_3 \lambda^3) e^{2\lambda}]. \quad (23)$$

由(23)式得到无量纲的活动边界与无量纲时间之间的关系:

$$\tau = \frac{1}{4} \left[\frac{A}{C_s} - 1 \right] + \frac{1}{2} \left[\frac{A}{C_s} - 1 \right] \left[\ln \delta - \frac{1}{2} \right] \delta^2 + \frac{1}{16 \ln^2 \delta} [(3a_3 - \ln \delta + a_3 \ln \delta) + (-3a_3 + \ln \delta + 5a_3 \ln \delta - 2 \ln^2 \delta - 4a_3 \ln^2 \delta + 2 \ln^3 \delta + 2a_3 \ln^3 \delta) \delta^2]. \quad (24)$$

药物在 t 时刻经过柱形侧面单位面积的累计释放量为:

$$M_t = \frac{AR}{2} \left[1 - \left(\frac{S}{R} \right)^2 \right] - \int_S^R C(r, t) \frac{r}{R} dr. \quad (25)$$

药物经过柱形侧面单位面积的释放总量为:

$$M_{\infty} = \frac{RA}{2} \quad (26)$$

药物在 t 时刻经过柱形侧面单位面积的释放分数为:

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = (1 - \delta^2) - \frac{C_s}{2A \ln^2 \delta} (a_3 - a_3 \delta^2 - \ln \delta + a_3 \ln \delta + \delta^2 \ln \delta + a_3 \delta^2 \ln \delta - 2\delta^2 \ln^2 \delta) \quad (27)$$

3 计算结果与讨论

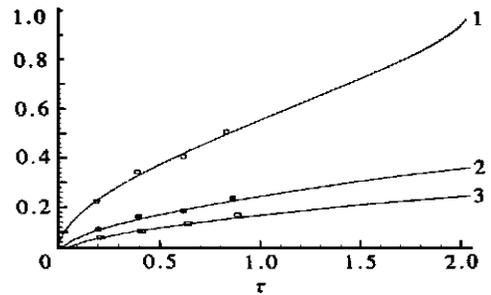
由(24)和(27)式看出,无量纲的扩散边界和药物释放分数是由参数 A/C_s 所控制的, A 代表药物剂型的初装浓度, C_s 是药物在基体内的溶解度,对同一药物来讲, C_s 是常数。为了与实验对照,引入 $l = 1 - \delta$ 表示无量纲的扩散厚度, Rosemen 等人^[8]曾测得了甲羟基孕酮从柱型硅酮聚合物基体内释放的实验数据,为了验证本文的理论结果,选取与该实验相同的物性参数,计算了初装浓度 A 为 0.03, 0.12, 0.24 mg/cm³ 时扩散厚度随无量纲时间的变化趋势,结果如图3所示。图3中实线为本文的理论结果,散点为 Rosemen 等人的实验结果,可见二者吻合的很好。图4给出了5种药物初装浓度下无量纲的扩散边界随无量纲时间的平方根的变化趋势,5种药物初装浓度分别为:

$$\frac{A}{C_s} = 2, \frac{A}{C_s} = 5, \frac{A}{C_s} = 8, \frac{A}{C_s} = 11, \frac{A}{C_s} = 15$$

图5给出了在相同的初装浓度下 ($A/C_s = 11$), 药物剂型的几何形状分别为片形、柱形、球形时的扩散边界随无量纲时间的变化趋势,其中片形、球形的计算公式分别选取于文献[1]和[4]。图6给出了5种初装浓度下,在柱形基体内药物的释放分数随无量纲时间的变化趋势。图7给出了不同初装浓度下,释放分数随 $\tau(C_s/A)$ 的变化趋势。

由图3、图6可以看出,随着药物初装浓度的增高,基体内的扩散边界向里推进的速度减慢,药物从基体内的释放时间延长,从而,增强了缓释效果。基体内的扩散边界在开始一段时间内,向里推进得较快,随着时间的推移逐渐减慢,与时间的变化并不成线性关系。

通过图4可以看出,扩散边界与时间的平方根几乎成线性关系,尤其当初装浓度较大时,表现更为明显,这点柱形基体与片形基体有相似之处。由图5可以看出,药物从球形基体内释放最快,缓释时间最短,柱形基体次之,片形基体缓释时间最长。这样,可以根据不同药物有效治疗浓度的高低,设计缓释剂型的几何形状。对于有效治疗浓度较高的药物,制成缓释制剂时,可以选择球形或柱形基体,而对于有效治疗浓度较低的药物,可以选择片形基体。令人感兴趣的是,当 $A/C_s > 10$ 时,由图7可以看出,释放分数随 $\tau(C_s/A)$ 的变化趋势几乎是一样的。这样,我们可以令 T 表示药物的有效释放时间,则当 $A/C_s > 10$ 时, $T \approx 0.23(AR^2/C_sD)$, 这一近似公式对临床估计药物的有效释放时间具有指导意义。



(实线为本文理论结果,散点为实验结果,曲线标号 1、2、3 分别对应初装浓度 $A = 0.03, 0.12, 0.24$ mg/ml 的结果)

图3 扩散厚度随无量纲时间的变化趋势

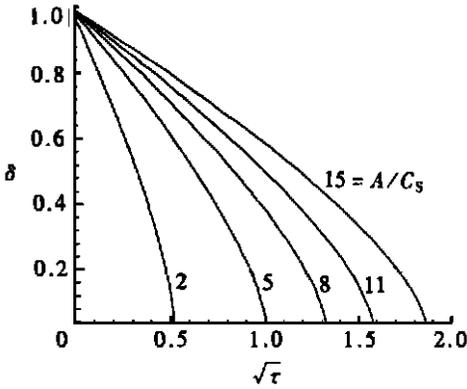


图4 扩散边界随 $\sqrt{\tau}$ 的变化趋势

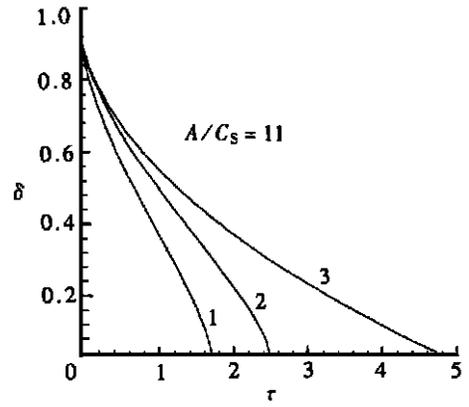


图5 在球形(曲线1)、柱形(曲线2)、片型(曲线3)基体内扩散边界随无量纲时间的变化趋势

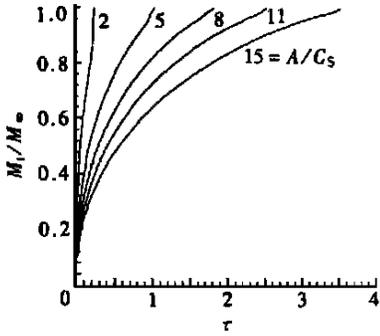


图6 在不同初装浓度下药物释放分数随无量纲时间的变化趋势

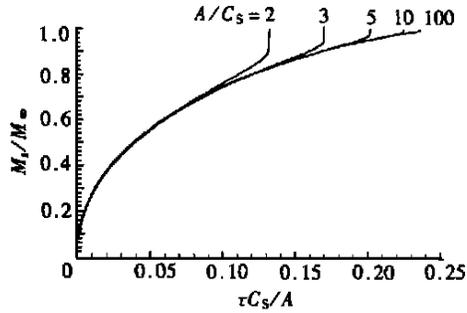


图7 在不同初装浓度下释放分数随 $\tau(C_s/A)$ 的变化趋势

4 结 语

本文采用修正积分法,对药物从柱形高聚物基体内扩散释放的活动边界问题进行了理论分析,得到了该问题的近似解析解,给出了扩散边界和药物释放分数的计算公式及其在不同初装浓度下的计算结果,计算结果与实验结果是一致的。进而,分析了基体的不同几何形状对药物释放的影响,还给出了药物从柱形基体内扩散释放的有效时间的近似计算公式。这些结果对临床实验具有一定的指导意义,为缓释制剂的设计提供了理论工具。另外,本文仅对柱形不溶性基体的情况进行了研究,关于可溶性基体的情况,膨胀基体的情况,乳胶基体的情况,以及初装浓度小于药物在基体内溶解度的情况,都有待于我们作进一步的探讨。这些课题的研究有助于我们加深对药物控释系统的认识,对科学地设计和制造控释药物提供帮助。

[参 考 文 献]

- [1] Paul D R, Mcspadden S K. Diffusional release of a solute from a polymer matrix[J]. J Membrane Sci, 1976, 1(1): 33—48.
- [2] Lee P I. Diffusional release of a solute from a polymer matrix: approximate analytical solution[J]. J

- Membrane Sci, 1980, 7(3): 255—275.
- [3] Annette L B. Release rate from topical formulation containing drugs in suspension[J]. J Controlled Release, 1998, 52(1): 141—148.
- [4] Abdekhodaie M J, Cheng Y L. Diffusional releases of a dispersed solute from a spherical polymer matrix[J]. J Membrane Sci, 1996, 115(2): 171—178.
- [5] Ritger P L, Peppas N A. A simple equation for description of solute release I: fickian and non-fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs[J]. J Controlled Release, 1987, 5(2): 23—36.
- [6] AN Ling_ling, XU Ming_yu. A theoretical modeling for release of medicaments from cylindrical matrices containing drug in suspension[A]. In: Danielhk Chow, Y T Zheng Eds. Proceedings of International Conference on Biomedical Engineering [C]. Hong Kong: Hong Kong Institution of Engineers, 1996, 425—428.
- [7] 郭仲衡. 近代数学与力学[M]. 北京: 北京大学出版社, 1987, 115—143.
- [8] Rosemen T J, Higuchi W I. Release of medroxyprogesterone acetate from a silicone polymer[J]. J Pharmaceutical Sci, 1970, 59(3): 353—357.

Moving Boundary Problem for Diffusion Release of Drug From a Cylinder Polymeric Matrix

TAN Wen_chang, WU Wang_yi, YAN Zong_yi, WEN Gong_bi

(Department of Mechanics and Engineering Science, Peking University, Beijing 100871, P R China)

Abstract: An approximate analytical solution of moving boundary problem for diffusion release of drug from a cylinder polymeric matrix was obtained by use of refined integral method. The release kinetics has been analyzed for non-erodible matrices with perfect sink condition. The formulas of the moving boundary and the fractional drug release were given. The moving boundary and the fractional drug release have been calculated at various drug loading levels, and the calculated results were in good agreement with those of experiments. The comparison of the moving boundary in spherical, cylinder, planar matrices has been completed. An approximate formula for estimating the available release time was presented. These results are useful for the clinic experiments. This investigation provides a new theoretical tool for studying the diffusion release of drug from a cylinder polymeric matrix and designing the controlled released drug.

Key words: drug; moving boundary problem; diffusion release system; approximate analytical solution