

控制药物释放体系及其机理

李又欣

冯新德

(中国科学院化学研究所, 北京, 100080)

(北京大学化学系, 北京, 100871)

提要 药物控制释放是目前药物学发展的一个重要领域, 用于药物控制释放的载体一般是高分子材料。本文主要介绍药物控制释放的种类、机理、高分子材料及其应用。

关键词 药物控制释放、扩散控制、化学控制、渗透控制、磁控制

当今医用高分子的研究中, 控制药物释放是最热门的领域之一。

在控制药物释放体系中, 药物、农药或其它生物活性物质和载体结合在一起(这种载体通常是高分子材料), 然后置于释放环境中, 载体中的生物活性物质通过扩散或其它途径释放到环境中。物质的释放速度往往取决于所用高分子材料的性质以及它们之间结合的形式。

控制药物释放体系是药物学发展的一个新领域。通常的药物, 在体内的浓度经常高于或低于有效范围(图1a), 前者可能使人中毒, 后者则对疾病无效, 药物效率仅为40~60%^[1]。控制释放药物的有效率可达80~90%, 并且具有以下优点: (1)控制释放药物不需要经常使用, 一般可一个月或更长, 不存在遗忘吃药的问题; (2)因为控制释放药物在体内的药物浓度很少高于或低于有效范围(图1b), 从而使副作用大大降低, 甚至可以完全消除, 对患者更为安全;

(3)如果将控释药物体系植入或邻附于病区, 则更有效并且副作用更小; (4)用已知药物制成控制释放药物, 可以改善性能, 从而大大提高疗效, 为药物的发展展示了新的前景。

控制释放药物可用于很广泛的范围。在医学上既可用于释放各种药物以治疗很多疾

病(如青光眼、心绞痛、瘫痪、败血症、癌、糖尿病、疟疾、过敏症、蚀牙及高血压等), 也可用于生育控制。

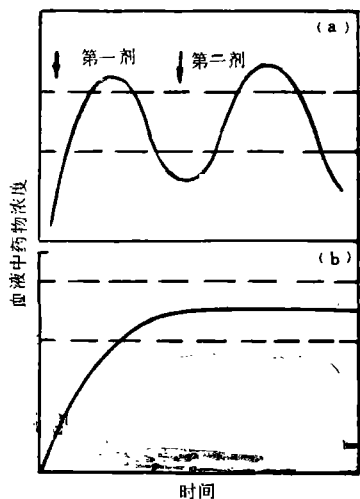


图 1

(a) 普通药物在血液中的浓度变化;

(b) 控制释放药物在血液中的浓度变化

虚线表示中毒浓度与最小有效浓度之间的范围



李又欣 1961年生。1988年毕业于北京大学化学系高分子化学专业, 获理学博士学位。毕业后在中国科学院化学研究所工作, 从事高分子合成、气体分离、渗透汽化及药物缓释方面的研究。

控释体系最早使用于农业方面,主要用于释放化肥、农药及除草剂^[2]。60年代开始向医学界渗透^[3,4],70年代中期已开始设计大分子量药物(如多肽)的释放^[5]。在过去的十多年中,人们在这个领域进行了大量的工作,取得了很大的进展。

按通常的分类,一般认为控制释放可以有4种不同释放机理的体系:(1)扩散控制体系;(2)化学控制体系;(3)溶剂活化体系;(4)磁控制体系。至今研究得最多的是扩散控制体系,这是因为扩散现象在所有的释放体系中都会发生,并且用于扩散体系的聚合物已有生产。

一、扩散控制药物释放体系

扩散控制释放体系在生物活性物质的释放中最为广泛,一般分为容器(Reservoir)和基体(Matrix)两种形式。

1. Reservoir体系

在Reservoir体系中,药物被聚合物膜包埋(图2),药物通过在聚合物中的扩散释放到环境中,其扩散符合Fickian第一定律:

$$J_i = D_{ip} dC_i / dZ \quad (1)$$

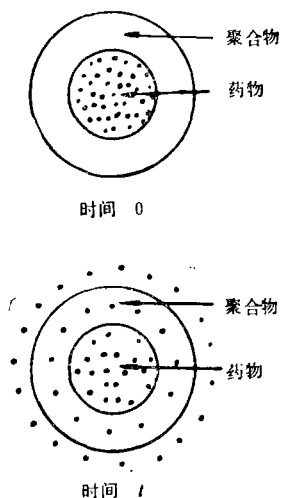


图2 球状扩散控制药物释放体系横切面示意图——Reservoir

式中, J_i 是药物的摩尔迁移,代表体系的摩尔平衡速度; C_i 是药物的浓度; Z 是药物通过聚合物的位程; D_{ip} 是药物通过聚合物与浓度无关的扩散系数。

大多数Reservoir体系是平面、圆筒或球形三种。由方程(1)可得对于边效应可忽略的膜,有

$$M_i = \frac{D_{ip} K A \Delta C_i}{\delta} \cdot t \quad (2)$$

式中, M_i 为时间 t 时释放出来的药物总量; A 为膜的总面积; K 为药物在膜与环境中的分配系数; δ 为膜厚。

当 ΔC_i 不变时,即有

$$dM_i/dt = \text{常数} \quad (3)$$

这表明释放速度不随时间变化,即为恒速释放或零级释放。在药物控制释放中,零级释放是最理想的结果。

扩散控制药物释放Reservoir体系,如果药物量大大高于在体系内形成饱和浓度所需要的量,则在相当的时间内 ΔC_i 不发生变化,可以得到零级释放。

释放可以通过调整几何形状、膜厚、 ΔC_i 或热力学因子 K 以及聚合物结构因子 D_{ip} 来控制。

Reservoir体系在医学界得到了广泛的应用,包括胶囊、微胶囊、中空纤维以及膜等,用于眼疾、癌的治疗以及生育控制等。

2. Matrix体系

在Matrix体系中,生物活性试剂是以溶解或分散的形式和聚合物结合在一起(图3),因此溶质在聚合物中的溶解性成为这些体系中释放的控制因子。

A. 溶解药物体系

在这类体系中,药物溶解在聚合物中,溶质扩散速度可由方程(4)表示:

$$\partial C_i / \partial t = D_{ip} \partial^2 C / \partial Z^2 \quad (4)$$

对于平面膜,当 $M_i/M_\infty < 0.6$,则有

$$M_i/M_\infty = 4(D_{ip}t/\pi\delta)^{1/2} \quad (5)$$

式中, M_∞ 是完全释放的药物总量; M_i

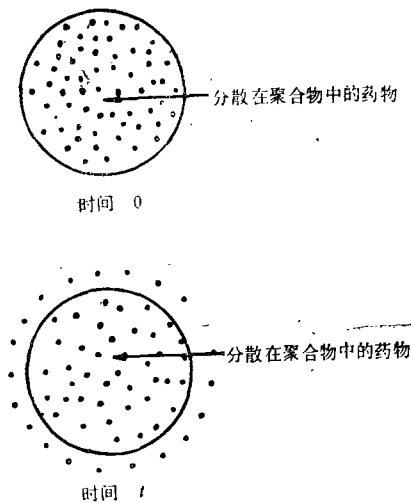


图3 球状扩散控制药物释放体系横切面示意图——Matrix

是时间 t 时药物释放总量。

方程(5)表明简单几何形状的Matrix式溶解体系不可能得到零级释放。

B. 分散药物体系

这种体系所含药物以浓度 C_0 分散在聚合物中。 C_0 高于药物在聚合物中的溶解度 C_{is} 。

Higuchi^[6]采用假稳态溶液模型(Model of pseudo-steady state solution)来分析这种体系,得:

$$M_t = A[D_{is}C_{is}(2C_0 - C_{is})t]^{1/2} \quad (9)$$

这也表明简单几何形状的分散药物体系也难以得到恒速释放。

用于扩散控制药物释放体系的高分子材料有硅橡胶^[7]、水凝胶、EVA、PVA以及和NVP的共聚物等。

Kim等^[8]用HEMA的均聚物和共聚物制成棒状的Matrix以释放妊娠激素,实验表明,释放为一级速率。HEMA和MMA的共聚物也被用于释放含氟无机盐以治疗牙病^[9]。

Kim等^[10]利用HEMA的不同交联度,制备成含妊娠激素的多层体系,此体系中心是含有妊娠激素低交联度的HEMA的Matrix,

周围包上一层高交联度的HEMA,实验中,可以获得60天的近似零级释放。

PVA以及和NVP的共聚物也经常用于药物释放,如用于茶碱、白蛋白等的释放^[11,12]。

Folkman^[13]用交联硅橡胶释放麻醉剂;Roseman^[14]发现药物在聚合物中的分配系数是控制药物释放的一重要因素。

EVA是扩散控制药物释放体系中使用最多的聚合物,它具有良好的化学稳定性、生物相容性以及惰性^[15]。

用EVA作载体释放药物最著名的是Ocuser,这是一种释放毛果芸香碱以治疗青光眼的Reservoir体系,释放期限在一星期以上^[16]。另外一个Progestasert,这体系释放孕激素,用于生育控制,释放周期可长于一年^[17]。

非生物降解扩散控制体系在药物释放完毕后,必须从体内取出来,这是一个很大的缺点,所以,几年来生物降解性材料作为药物释放载体,越来越受到人们的重视。

二、化学控制体系

在控制释放研究中,目前最使人感兴趣的是聚合物可在体内分解的体系。当药物释放完毕后,聚合物载体可以完全降解以致消失,这种体系不需要手术将其从体内取出。

化学控制药物释放体系包括两种。一种是降解体系(Biodegradable system),在这种体系中,药物分散在可降解聚合物中,药物释放受聚合物材料降解的影响(图4)。

另一种是侧链体系(Pendant system)(图5),药物通过可水解或酶解的键接在聚合物主链上,释放亦受这类键的降解的影响,当释放完毕后,聚合物一般可溶于水。对这两种体系,人们都希望降解过程是简单的水解而不是复杂的酶解。

1. 降解体系

降解体系可以是Reservoir或Matrix形

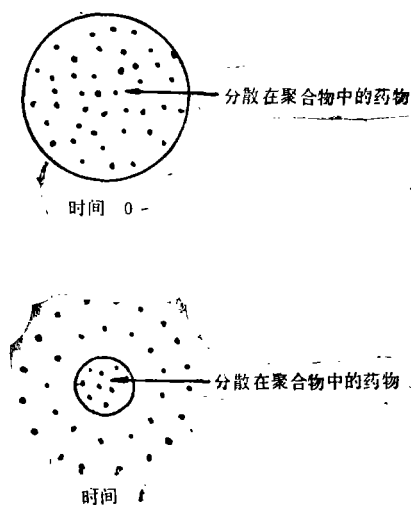


图 4 表面降解体系的横切面示意图

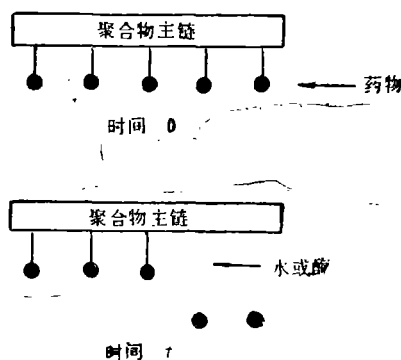


图 5 侧链体系示意图

式。在Reservoir体系中，药物可以恒速释放，但要求膜的降解比药物释放要长得多，如果在药物释放中，膜的降解较明显，其厚度变化可以从药物释放速率中得到反映，所以在这种体系中，可以通过选择膜的生物降解性质来控制药物释放速率，生物降解亦可最后消除植入体。

Matrix体系的药物释放既可被扩散也可被降解控制。如果Matrix的降解大大低于药物的扩散，释放动力学与前面讲的一样；相反，如果药物在聚合物中难以移动，则扩散相对于降解来说就微乎其微，此时，降解控

制扩散。

从物理角度看，存在着两种基本的降解^[18]：均相与非均相降解。当反应仅发生在体系的表面时，为非均相降解（亦称表面降解），而均相降解是发生在聚合物内部。可以从聚合物的疏水性和形态学预测哪一种降解占优势。

非均相降解通常是人们所希望的，因为（1）只要药物扩散可忽略，就可以恒速释放药物，装置的总表面积可以保持不变；（2）药物释放不取决于药物的物理或化学性质；（3）释放速度可简单地通过改变载药量或体系表面积来改变，使设计变得简单；（4）因为降解仅仅发生在表面，力学性质可保持不变。

从化学角度看，存在着三种降解机理^[18]：（1）交联聚合物降解成可溶于水的自由高分子；（2）不溶于水的聚合物通过侧基的水解、离子化或质子化等成为水溶性聚合物；（3）主链不稳定键的降解产生低分子量、水溶性分子。

在第一类中，体系通常溶胀，并且很快释放出水溶性药物，因此此类体系只适用于低水溶性或大分子药物。如从用甲醛交联的水凝胶中释放不溶于水的 hydrocortisone^[19]以及从交联Poly(N, N-methylene bisacrylamide)或聚丙烯酰胺以及N-乙烯基吡咯烷酮中释放蛋白质^[20]。

第二类中，不溶于水的聚合物通过侧基发生水解、离子化或质子化等反应而成为水溶性。降解前后，分子量不发生很大的变化。由于要彻底消除这些分子比较困难，所以一般不作为植入材料，而作为口服药物材料来研究与开发。

这类体系有一个新的进展^[18]，在聚合物外包上一层膜，这种膜不溶于某一pH环境，在另一pH环境则很快溶解。通常这类聚合物用于丸剂，保护膜可延长释放，但不能使药物稳定持续地释放。

第三类中,高分子量、不溶于水的聚合物通过主链上易断键的断裂而转化成小分子量、水溶性的分子。这类体系最广泛用于治疗性药物的控制释放,基本条件是降解产物应完全无毒或毒性甚微。

用于化学降解控制释放的高分子材料有聚酯、聚氨酯^[21~24]聚原酸酯^[25,26]以及聚酸酐^[27,28]等。

在这些生物降解性材料中,研究得最多的是聚酯类,如聚乳酸(PLA)、聚 α -羟基乙酸(PGA)。PLA、PGA的降解产物乳酸和 α -羟基乙酸都无毒,并且均可代谢为 CO_2 和 H_2O ^[29]。

1971年,Wise^[30]用聚乳酸或与羟基乙酸的共聚物来释放Naltrexene。他将聚合物制成直径为1.5mm的含药微球,体内释放可维持药效一个月左右。

1976年,PLA、PGA被成功地用于狗的体内释放L-十八甲基炔诺酮以控制生育^[31],并且证明药物释放决定于聚合物主链的水解性。

近几年来,聚己内酯(PCL)作为药物释放载体也得到了广泛的注意。

C. G. Pitt^[32]用PCL制成含L-十八甲基炔诺酮及油酸乙基酯的胶囊,这种胶囊可在一年内释放避孕药。80年代以来,这种名为Capronor的药剂已进入临床应用,植入妇女的手臂或臀部,在药物释放完之前,聚合物的降解不明显。

最近几年,冯新德等^[31~33]利用有机金属化合物为催化剂,合成了几种CL与LA或GA的嵌段共聚物,并且用以释放L-十八甲基炔诺酮。由于嵌段共聚物具有微观相分离,各相的药物可渗透性和聚合物降解性具有很大的差别,冯等^[32,33]以不同组份比例的嵌段共聚物为载体,制成含20%(wt)左右的左旋-十八甲基炔诺酮的微球,这是一种分散药物体系。在体外释放实验中,发现载体的组份比例对释放有直接的影响,CL

含量高,其初始释放速度快,但随时间下降较快。当CL含量为60~65%(wt)时,药物可在半年内以恒速释放,释放速度为40~60 $\mu\text{g}/50\text{mg Micvosphere}\cdot\text{d}$ 。

对于理想的生物降解性药物释放体系,其载体聚合物必须具有(1)疏水性;(2)力学和物理完善性;(3)不溶胀;(4)充分致密以阻止扩散;(5)易断的主链键;(6)降解的中间产物和最终产物必须无毒,并且易被生命体消除或代谢;(7)没有不良的机体反应;(8)具有易化学改变的结构以产生不同的寿命;(9)侧链或主链与药物无反应;(10)易于合成及保存,成本合理。

3. 侧链体系

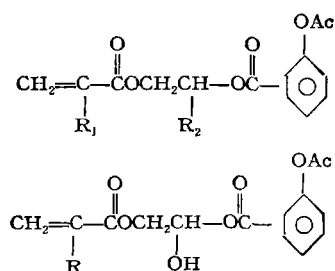
另一类化学控制药物释放体系是侧链体系。在这种体系中,药物以化学键与聚合物分子相连,可以酶解或水解断裂来释放药物。

最简单的侧链体系如图5所示。药物可接在可溶或不可溶于水的高分子主链上,可溶性材料通常用于靶向体系,不可溶性载体多用于长效控制释放植入材料。载体既可是生物降解的又可是非生物降解的。对于体内的使用,重要的是聚合物不产生免疫反应,并且接在聚合物上的药物不与半抗原作用,以免导致过敏。药物既可接在主链上,亦可接在侧基上,侧基可用于改变药物释放的速度^[34~36]。

Harris^[37]用含有一种除草剂(如2,4-二氯苯氧基乙酸,2,4-D)为侧基的烯类单体聚合或共聚,如含2,4-D的丙烯酸酯和含有疏水性trimethylamine methacrylanide (TAM)的烯类单体共聚。共聚物水解机理即为药物-聚合物酯键的水解,因为聚合物是疏水性的,水解量并不大,在130天内仅为50 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。这种药物体系最大的优点是药物本身可在体系中占80%(wt)以上,而其它体系一般仅为30~40%^[37]。

李福绵等^[38,39]报道了用丙烯酸酯类聚

合物作载体的阿斯匹林侧链药物, 他们先合成含药单体, 如:



其中R、R₁、R₂是H或CH₃。

然后进行自由基聚合, 得到了含阿斯匹林的高分子药物。在体内释放实验中, 发现主要发生苯甲酰的水解, 释放阿斯匹林, 但释放速度比较慢。如果在高分子链段中引入丙烯酸链节, 将大大促进水解速度, 阿斯匹林的释放可以提高4倍^[40]。

近几年, 这种类型的药物释放体系已开始临床试验, Peterson^[41]等将快诺酮接在可生物降解的聚羟烷基-L-谷氨酸酯上, 药物可恒速释放达100天以上。

三、溶剂活化体系

溶剂的渗透性可以影响药物在聚合物中的释放速度, 通常有渗透和溶胀两种机制。

1. 渗透控制

最近几年, 人们开始对渗透控制药物释放感兴趣。渗透体系可以均匀释放药物, 除溶解度外, 释放速度与药物其它性质无关。

最简单的渗透装置是一个中空的半透膜, 中间为生物活性试剂, 膜上有一小孔(如图6)。如果将装置与水或生物液体相接触, 水就通过半透膜渗透到中间的药物中, 从而导致药物通过小孔释放。膜内的溶液在相当长的时间内是饱和的。

1983年, Giba Geigy^[1]生产了一种口服产品, 商品名为Acutin, 可以稳态释放药物达16h。

最近以来, 几种渗透控制装置得到了人

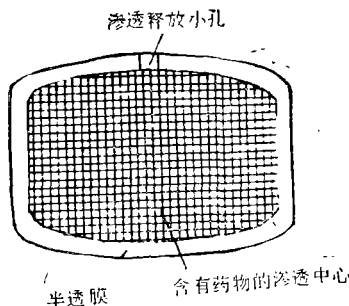


图6 渗透控制药物释放装置(口服)示意图

们的注意, 其中之一是由一种管形的层状膜和一种流速减速剂构成的微渗透泵插入到装有药物的体系中, 半透膜由纤维为基本的聚合物制成, 渗透压产生剂是钾盐。这个装置可以获得160h的恒速释放^[42]。

2. 溶胀控制

另一类溶剂活化控制是利用溶胀现象来释放药物。在溶胀控制体系中, 需要能溶胀的玻璃态聚合物, 如EVA、PVA、HAMA等^[43]。

在溶胀控制体系中, 药物常常溶解或分散在聚合物中, 当这种体系进入实验时, 开始聚合物相并无药物扩散, 然而当溶剂扩散到聚合物中, 聚合物溶胀, 此时聚合物的T_g降至实验温度以下, 高分子链松弛, 这样, 就允许药物扩散出去。

Peppas^[44]报道了从玻璃态P(HEMA-co-MMA)中释放溶质, 其中HEMA的摩尔分数为0.5~1.0。实验表明, 增加聚合物的疏水性可以得到零级释放。

Synchron是由Forest's Laboratories^[1]制备的一种溶剂活化控制释放药物, 药片由经过特殊处理、药物在其中均匀分布的羟丙基甲基纤维素构成, 当植入人体后, 水使其表面软化和凝胶化, 纤维逐渐分离, 这样, 药物就逐渐得以释放。Forest's用这种体系释放茶碱以治疗气喘病患者。

四、磁控制体系

在这类控制释放药物中,药物和磁粉均匀分散在聚合物中。当暴露在释放环境中时,药物以通常的方式释放,但如果外加一个变化的磁场,药物就以很高的速率释放。

已有两种磁体系得以报道,都是用EVA为载体。第一种磁微粒(1.4mm直径)与药物包埋在聚合物中^[45,46];第二种磁体系中,一个中空磁环插入到一个半球形装置中^[47],这种装置产生近似零级的释放。

磁体系的机制目前还不清楚,但这种体系可导致药物释放速率的外部控制,可用于治疗糖尿病一类的疾病,也可用于生育控制,按照人的生理周期来改变药物的释放量。

五、其 它

Deloach^[1]曾用改性红血球释放抗癌药Methotreate,在狗的实验中,他发现15mg药物有9mg富集在肝中,如果用普通方法,要维持肝中如此数量,就需要总量为100mg的药物。

“预药物”(Prodrugs)也是研究的一个方向。Border将治疗神经疾病的多巴宁和Trigonelline结合在一起,合成为一种Prodrug。这种化合物可溶于脂肪,通过血液的输送进入大脑,然后在大脑中酶解而转换为水溶性的多巴宁。如果直接用多巴宁,由于不能溶于脂肪,难以进入大脑。

控制药物释放也可通过力学泵来实现。这种力学泵既可体外携带也可植入体内,释放的药物有吗啡、胰岛素、肝素以及抗癌药等。

六、应 用

控制释放药物在医学上的应用一般分为口服、皮肤渗透、粘膜植入及皮下植入四种类型。

口服药是最普通、最常见的药物治疗形式。但是许多药物并不需要控制释放,如果药物在体内的有效浓度范围窄,并且一超过最低中毒浓度就有很明显的副作用,那么就希望这类药物得到控制释放。目前,口服缓释药物在市场已有销售。

皮肤渗透主要用于对皮肤有高渗透性并且需要剂量不大的药物。这类药物释放在达到稳态浓度前需要一段时间(2~6小时),这样,对急性病就有一定的缺陷。此类体系最主要的优点是避免了一次性代谢,并且易使用或取走。对于硝酸甘油和东莨菪碱两种药物,已可以保持1~3天的恒速释放,市场也有这类药的控释产品出售。

粘膜植入通常局限于眼睛、口腔、子宫及阴道等,这类系统也可避免一次性代谢,能够释放局部作用的药物。这方面的实例有用于治疗青光眼的毛果芸香碱的一星期体系^[16,48],用于子宫的妊娠激素一年释放体系^[17,49],用于牙齿、有效期为半年的氯化物释放体系以及有效期为一星期用于牙床的tebacycline释放体系等^[50]。

皮下植入是目前仍在实验中的一种形式,主要用于那些不适合口服的药物,特别是大分子药物,包括Narcotic antagonists^[51]、胰岛素^[52]、interferon^[53]及生长激素^[54]等。前面提到的Capronor也属于这一类型。

控制释放在兽医学上也有很大的价值,如用于释放生长激素等。与人类不同之处是一般不需要降解聚合物。

控制释放亦广泛用于农药、化肥、除草剂以及防锈剂^[55,56]等,Matrix和侧链体系最为常用,因这两种体系成本较低。

参 考 文 献

- [1] Sander, H. J., *Chem & Engin. News*, 1985, April, 1.
- [2] Lunt, O. R., *J. Agric. Food Chem.*, 1971, 19, 797.

- [3] Folkman, J., Long, M., *J. Surg. Res.*, 1964, 4, 139.
- [4] Desais, J., *J. Pharm. Sci.*, 1965, 54, 1459.
- [5] Langer, R., *Nature*, 1976, 263, 797.
- [6] Higuchi, T., *J. Pharm. Sci.*, 1961, 50, 874.
- [7] Cooney, D. D., *AIChE J.*, 1972, 18, 446.
- [8] Zenter, G. M., Kim, S. W., *J. Pharm. Sci.*, 1978, 67, 1352.
- [9] Cowsar, D. R. etc., in *Hvdrogels for Medical and Related Applications* (Andrade J. A. ed.) ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington, D. C. 1976, p180.
- [10] Lee, E. S., Kim, S. W., *J. Membr. Sci.*, 1980, 7, 293.
- [11] Korsemeyer, R. W. and Peppas, N. A., *J. Membr. Sci.*, 1981, 9, 211.
- [12] Reinhart, C. T., Korsemeyer, R. W., and Peppas, N. A., *Int. J. Pharm. Tech.*, 1981, 2, 9.
- [13] Folkman, J., Winsey, S. and Mogul, T., *Anesthesiology*, 1981, 29, 410.
- [14] Roseman, T. J., in *Controlled Release of Biologically Active Agents* (Tanquary, A. C. and Lacey, R. E., eds.) Plenum, New York, 1974, p99.
- [15] Van der Meer, R., Aarts, A. M. and German, A. L., *J. Polym. Sci., Chem. Ed.*, 1980, 18, 1347.
- [16] Stewart, R. H. and Novak, S., *Am. Ophthal.*, 1975, 93, 587.
- [17] Zaffaroni, A., *Acta Endocrinol Suppl.*, 1974, 185, 423.
- [18] Heller, J., *Biomaterials*, 1980, 1, 51.
- [19] Heller, J., in *Medical Applications of Controlled Release* (Langer, R. and Wise, D. L., eds.), CRC Press, Boca Raton Florida, in Press.
- [20] Torchilin, V. P., *J. Biomed. Mater. Res.*, 1977, 11, 223.
- [21] Kronenthal R. L., *Polym. Sci. Technol.*, 1974, 8, 119.
- [22] Lee, T. K., Sokoloski, T. C. and Royer, G. P., *Science*, 1981, 213, 233.
- [23] Peterson, R. V., Anderson, C. G., Fang, S. M., Gregonis, D. E., Kim, S. W., Feijen J., Anderson, J. M. and Mitra, S., in *Controlled Release of Bioactive Materials* (Baker, R. W., ed.) Academic, New York 1980, p45.
- [24] Bradley, W. C. and Wilkes, G. L., *Biomater. Med. Dev., Artif. Organs*, 1977, 5, 159.
- [25] Heller, J., Penhale, D. W. H. and Helwing, R. F., *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, 1980, 18, 619.
- [26] Heller, J. etc., *AIChE Symp. Ser.*, 1981, 206, 28.
- [27] Rosen, H., Chang, J. and Langer, R., *Biomaterials*, 1983, 4, 131.
- [28] Rosen, H., M. S. Thesis, MIT, 1982.
- [29] Wade, C. W. R., *J. Test. Eval.*, 1977, 5, 397.
- [30] Woodland, J. H. R. etc., *J. Med. Chem.*, 1973, 16, 897.
- [31] Song, C. X. and Feng, X. D., *Macromolecules*, 1984, 17, 2764.
- [32] Song, C. X., Sun, H. F. and Feng, X. D., *Polymer J.* 1987, 19(5)485.
- [33] Li, Y. X. and Feng, X. D., *Die Makromol. Chemie, Macromol. Symp.*, 1990, V33, 253.
- [34] Donaruma, L. G., *Progr. Polym. Sci.*, 1975, 4.
- [35] Ringsdoff, H., in *Polymeric Delivery System*, 1978, p197.
- [36] Kim, S. W., in *Drug Design*, 1980, V10, p183.
- [37] Harris, F. W., in *Controlled Release Polymeric Formulations ACS Symposium Series*, American Chemical Society, 1976, p222.
- [38] Li, F. M., Gu, Z. W. and Feng, X. D., *Polym. Commun.*, (China, in English), 1983, 1, 71.
- [39] Gu, Z. W., Li, F. M. and Feng, X. D., *Biomater. Med. Dev. Art. Organs (USA)*, 1983, 11(2/3), 211.
- [40] Li, F. M., Gu, Z. W., Li, G. W. and Feng, X. D., Preprints, Polymer Symposium, Polymer Division of Chinese Chemical Society, Hangzhou, China. 1983, p136.
- [41] Petersen, R. V., *Polym. Prepr.*, 1979, 20 (2), 20.
- [42] Eckenoff, B., *AIChE Symp. Ser.*, 1981, 206, 1.
- [43] Hopfenberg, H., *Polym. Eng. Sci.*, 1978, 18, 1186.
- [44] Peppas, N. A., *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.*, 1983, 21, 983.
- [45] Langer, R., *J. Membr. Sci.*, 1980, 7, 333.
- [46] Hsieh, D., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1981, 78, 1863.
- [47] Hsieh, D., in *Controlled Release Delivery Systems* (Mansdorf, S. Z. and Roseman, T. J., eds.) Dekker, New York, 1983, p121.
- [48] Friedrich, R. L., *Ann. Ophthal.*, 1974, 6, 1279.
- [49] Place, V. A., *J. Reprod. Med.*, 1974, 13, 66.
- [50] Goodman, J. M., *J. Clin. Periodontol.*, 1979, 6, 83.
- [51] Schowpe, A. D., Wise, D. L. and Howes, J. F., *Life Sci.*, 1975, 17, 1877.
- [52] Creque, H., Langer, R. and Folkman, J., *Diabetes*, 1980, 29, 37.
- [53] Langer, R. etc., *Better Therapy with Existing Drug: New Uses and Delivery Systems* (Bearn, A., ed.) Merck & Com-

- pany, Biomedical Information Corporation
New York, 1981, p179.
- [54] Langer, R., in Immunological Technique
Methods in Enzymology (Van Vunakis,
H. and Langone, J. J., eds.) Academic,
New York, 1981, p57.
- [55] Garderelli, N. F., in Controlled Release
Pesticides Formulations CRC Press Boca
Raton, Florida, 1976.
- [56] Scher, H. G., in Controlled Release Pesti-
cides, ACS symposium Series, American
Chemical Society, Washington D. C., 1977.

Controlled Drug Release System and Mechanism

Li Youxin

(Institute of Chemistry, Academia Sinica, Beijing 100080)

Feng Xinde

(Department of Chemistry, Peking University, Beijing 100871)

Summary Controlled release of medicine is a new important direction of the modern pharmacology. the carrier used in the drug delivery usually is polymeric material. In this article, the types, mechanisms, materials and applications of the controlled release of drug are discussed.

Key word Controlled release, Diffusion control, Chemically control, Solvent activated, Magnetically control.

(上接第45页)

黄、绘画褪色、织物发脆、油漆老化剥落等,目前世界上已经采用含有紫外线吸收剂的高分子材料制成的“吸紫”薄膜和“吸紫”有机玻璃。用它们包裹文物或制成标本盒、展柜等,可以阻挡光线中紫外线的危害,对文物的安全展出极为有效。

参 考 文 献

- [1] 山崎一雄, 化学の工业(日), 1983, (3), 141.
- [2] 青木繁夫, 保存科学(日), 1985, (24).
- [3] 樋口清治, 保存科学(日), 1987, (26).
- [4] 森八郎, 保存科学(日), 1988, (27).
- [5] 徐毓明, 自然杂志, 1985, (8), 617.
- [6] 王进玉, 自然杂志, 1989, (1), 31.

The Polymers for Preservation of Cultural Relics

Zhou Zonghua

(Sichuan University, Chengdu 610064)

Summary This article deals with the progress and the importance of the polymers such as paint, binder, plastics etc, which are used to protect and restore cultural relics at home and abroad.

Key words Preservation of cultural relics, Paint, Binder