

可生物降解聚合物药物释放数学模拟研究进展

邢 莹, 原续波^{*}, 常 津, 王世虎, 盛 京, 侯 信
(天津大学材料科学与工程学院, 天津 300072)

摘要: 由于可降解的聚合物作为药物载体可以使得药物释放具有较高的靶向性、药物释放更加平缓, 特别是可以使一些不稳定、半衰期短的药物在人体内达到可控制释放的效果, 因此将可降解聚合物应用于药物释放体系中作为药物载体得到了较深入的研究。随着研究的深入, 通过数学方法模拟或预测聚合物载体的降解过程以及聚合物降解过程中药物的释放行为是控释体系设计与应用的一个重要发展方向。由于影响因素较多, 将所有因素逐一考虑将使得数学模型过于庞杂而失去实际意义, 所以一个数学模型通常只考虑最主要几个的影响因素, 并对药物释放系统进行相应的假设。目前文献中报道的降解(溶蚀)控制药物释放体系的数学模型大致可以分为两类: 假设药物释放按照零级过程(zero order process)进行的经验模型和考虑影响药物释放的多种物理化学过程(如局部传质、化学反应)的理论模型。本文综述了这些理论模型及其研究进展。

关键词: 可降解; 药物释放; 数学模型

引言

从上个世纪 60 年代开始, 以聚乳酸(PLA)为代表的多种可降解(溶蚀)的聚合物被广泛应用于医用缝线、组织工程等领域。由于可降解的聚合物药物载体可以使药物释放具有较高的靶向性、药物释放更加平稳缓慢, 特别是可以使一些不稳定、半衰期短的药物在人体内达到可控制释放的效果, 因此得到了较深入的研究。随着研究的深入, 通过数学方法模拟或预测聚合物药物载体的降解过程以及聚合物降解过程中药物的释放行为显得十分重要。目前文献中报道的溶蚀控制药物释放体系的数学模型大致可以分为两类: 假设药物释放按照零级过程(zero order process)进行的经验模型和考虑影响药物释放的多种物理化学过程(如局部传质、化学反应)的机理模型, 本文将较详细地阐述在可降解聚合物为基体药物释放体系方面已建立的各种较成功的数学模型并简要评价各个模型优缺点。

在开始介绍药物释放体系数学模型之前, 首先要澄清以下四个概念, 即: 溶蚀、降解、可生物溶蚀和可生物降解。本文认为降解为聚合物链断裂形成低聚物或单体的过程, 而溶蚀为聚合物基体的物质损失过程, 损失的部分包括聚合物单体、低聚物和聚合物骨架的一部分或者聚合物基体的一部分; 可生物降解和可生物溶蚀分别指有生物体系参与的降解和溶蚀过程。因此, 一般认为憎水性聚合物的降解是其溶蚀的过程的一部分, 而在憎水性聚合物的溶蚀过程中降解是主要的过程。

其次, 由于药物释放的动力学过程会受到多种因素的影响, 如: 水的侵入、药物的溶解、聚合物的降解、水致孔洞的产生、药物或聚合物降解产物在药物载体内的扩散、由降解产物导致的药物载

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(50301008);

作者简介: 邢莹(1979—), 天津大学材料科学与工程学院材料科学硕士研究生, 主要从事高分子药物载体研究。E-mail: george-xing@hotmail.com

*** 通讯联系人,** E-mail: xbyuan@eyou.com

体内微环境 pH 值的变化、聚合物降解的自催化作用、药物或聚合物降解产物在药物载体内孔洞中的扩散等,将所有影响因素逐一考虑将使得数学模型过于庞杂而失去实际意义。因此,一个数学模型通常只考虑最主要几个的影响因素,并对药物释放系统进行相应的假设。

1 可降解药物系统的经验模型

由于药物的释放行为会受到多种因素的共同作用,使药物释放行为最终以零级释放的机理(zero-order drug release kinetics)进行,因此经验模型通常忽略药物释放中的各种物理化学过程,而直接描述药物释放的结果,即药物释放率。其不足是不能够准确地描述药物释放过程中各个参数变化对药物释放的影响,而优势在于可以比较容易的调整模型使之吻合实际结果,因此经验模型极具应用价值。本节将主要介绍两种重要的经验模型。

1.1 Hopfenberg 模型^[1]

Hopfenberg 首先假设药物释放系统:(1)药物释放率与药物载体的表面积成比例,且药物载体的表面积随时间的变化而变化;(2)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(zero-order process)(以 k_0 常数表示),且仅在药物载体表面发生。Hopfenberg 模型较好地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。当药物载体的形状为球体、圆柱体和片状的时候,药物载体的药物释放量公式可以表示为:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 \cdot t}{c_0 \cdot a} \right]^n \quad (1)$$

式中 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。对公式进行分析可以得出,药物载体的形状对药物释放率有很大影响。当药物载体为薄片的时候,其药物释放行为遵循零级释放过程;当药物载体为球体或圆柱体的时候,药物释放率将随时间而减慢。

1.2 Cooney 模型^[2]

在 Hopfenberg 模型的基础上,Cooney 进一步研究了药物载体是球体和圆柱体等发生不均匀降解(溶蚀)时的数学模型。他进一步假设无孔均匀的固体的“分解(dissolution)”过程主要经历两个步骤:(1)原子、分子、离子等从固体表面的解离过程;(2)这些粒子通过紧贴固体表面的溶剂层扩散到溶剂主体(bulk fluid)中。

聚合物大分子阻止了药物的快速溶解,因此对于溶解速率较小的固体,其溶解速率完全依赖于表面颗粒的脱离。对于长度为 L_0 截面直径为 D_0 的圆柱形载体,其药物释放率 f 随时间的变化律为:

$$f = \frac{(D_0 - 2 \cdot K \cdot t)^2 + 2 \cdot (D_0 - 2 \cdot K \cdot t)(L_0 - 2 \cdot K \cdot t)}{D_0^2 + 2 \cdot D_0 \cdot L_0} \quad (2)$$

式中 K 为常数; L_0 为圆柱形载药体的初始长度; D_0 为圆柱形载药体横断面的直径。

下图为 L_0/D_0 与药物释放率随时间的变化关系。当 L_0/D_0 趋向零的时候,图中曲线转变成相对溶解率(药物释放率) = 1.0 的水平直线;当 $L_0/D_0 < 1$ 的时候,相对溶解率(药物释放率)在药物释放结束的时候不为零;当 $L_0/D_0 > 1$ 的时候,相对溶解率(药物释放率)在药物释放结束的时候趋向于零。

2 可降解药物系统的机理模型

不同于经验模型,药物释放系统的理论模型通过描述药物释放过程中各影响因素对药物释放行为的影响来揭示释药机理。目前可以将药物释放系统的理论模型分为 Non-Monte Carlo 法模型和 Monte Carlo 法模型两种,下面逐一介绍。

2.1 Non-Monte Carlo 法模型

2.1.1 Heller 和 Baker 模型^[3] Heller 和 Baker 模型是在 Higuchi 模型的基础之上建立起来的。Higuchi 模型^[4]是描述不可降解药物释放系统药物释放行为的经典模型。该模型假设药物释放系统:(1)药物释放行为完全由扩散控制;(2)药物载体为薄片状;(3)药物均匀分布于载体中;(4)药物初始载药量远高于药物在基质中的溶解能量。Higuchi 模型的公式为:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{A}{2} \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot P \cdot c_0}{t}} \quad (3)$$

式中 M_t 代表从开始到时间 t 的时候,药物的累积释放量; A 代表载体两面的表面积之和; P 代表药物载体中药物的渗透性; c_0 是药物的初始浓度。

在可降解聚合物的药物释放体系中,药物载体中药物的渗透率 P 会随时间的延长而增加。经过分析,Heller 和 Baker 认为 P_t (时间为 t 时的药物渗透率)满足公式

$$\frac{P_t}{P_0} = \frac{N}{N-Z} \quad (4)$$

式中 N 代表初始聚合度; $N-Z$ 代表到时间为 t 时载体聚合物的聚合度。由于假设聚合物链是以一级动力学方式断裂,所以 $\frac{dZ}{dt} = K \cdot (N-Z)$, K 为一级动力学常数。综合前面的三个公式,可以得到释药系统的累积释药量与时间的关系式:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{A}{2} \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot P_0 \cdot \exp(K \cdot t) \cdot c_0}{t}} \quad (5)$$

将此公式与 Higuchi 模型对比可知,经过较长的药物释放时间,Heller 和 Baker 模型所描述的药物释放率会随着载体内药物扩散途径的增加而增加。Heller 和 Baker 等认为聚合物基体将以本体降解形式进行降解,此过程符合一级动力学(first-order kinetics)。因此他们的模型适合用来模拟由聚乳酸(PLA)或者和聚丙交酯、乙交酯共聚物

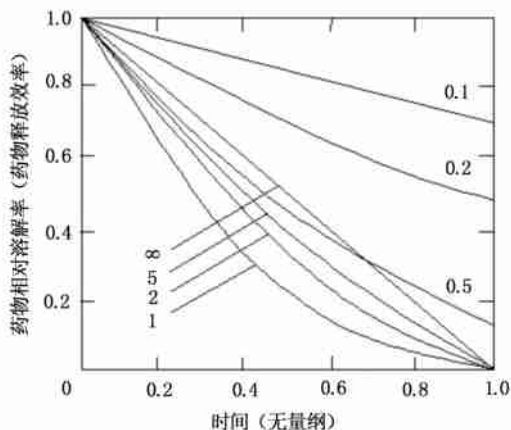


图 1 药物载体初始长度于直径比同药物相对溶解率(药物释放率)关系图

Figure 1 Calculated effect of the ratio "initial length to initial diameter (L/D)" on the resulting relative dissolution rate (or relative drug release rate) versus time

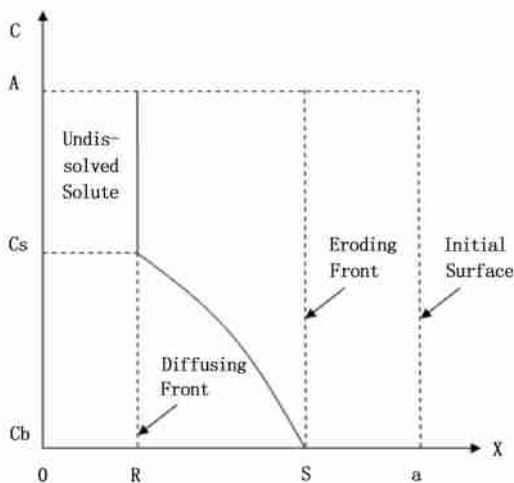


图 2 载体中药物浓度变化示意图

Figure 2 Variation of drug concentration in the biodegradable polymer matrix

(PLGA)为药物载体的药物释放情况。

2.1.2 Lee 模型^[5] 1980 年, Lee 分析了表面溶蚀降解的药物释放系统, 得到了近似模拟的模型。他的模型适用于载药量与药物在载体中溶解度成不同比例的药物释放系统。模型假设药物在载体中的释放行为受到两个可以移动的前端控制, 即由扩散前端和溶蚀前端共同控制。图 2 中 R 表示随时间变化溶蚀端的位置; A 表示初始载药浓度; C_s 表示扩散端的浓度; C_b 表示在搅拌均匀的溶液中的药物浓度; 横坐标 x 代表前端的位置($x=a$ 为膜的表面; $x=0$ 为膜的中心)

在此基础上, Lee 进一步假设药物释放系统: (1)符合漏槽条件; (2)溶蚀前端的移动速度恒定; (3)末端效应(end effect)可以忽略。其阶段药物释放量与时间的关系符合以下公式:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \delta + \frac{B \cdot a}{D} \cdot \tau - \delta \cdot \frac{C_s}{A} \left[\frac{1}{2} + \frac{a_3}{6} \right] \quad a_3 = \frac{A}{C_s} + \delta \cdot h - \sqrt{\left(\frac{A}{C_s} + \delta \cdot h \right)^2 - 1 - 2 \cdot \delta \cdot h}$$
$$h = \frac{1}{2} \cdot \frac{B \cdot a}{D} \cdot \left(1 - \frac{A}{C_s} \right) \tag{8}$$

M_t 和 M_∞ 分别表示时间为 t 和无穷时药物的绝对累积释放量; δ 在溶蚀前端和扩散前端的相对距离 $\delta = (S - R)/a$; B 表示速度恒定的表面溶蚀率; a 表示膜厚度的一半; D 表示药物在载体内的扩散率; τ 表示时间 $\tau = \frac{D \cdot t}{a^2}$ 。根据 Lee 的模型, 药物将以零级释放 (zero-order kinetics) 的规律从药物释放系统释放。

2.1.3 Thombre 和 Himinelstein 模型^[6~9] 自催化作用会显著影响可降解聚合物为基体的药物释放系统的药物释放行为。特别是以聚乳酸为代表的聚脂类聚合物的降解, 基体的自催化降解对药物释放的影响将更加明显。在 Thombre 和 Himinelstein 之前没有人在数学模型中考虑自催化作用对药物基体降解和药物释放的影响。他们的模型假设药物载体的降解符合漏槽条件, 适用于药物载体为薄片状的药物载体。图 3 中, 降解过程从水(A)渗入(侵入)基质开始, 且使酸生成体(acid generator) (B)被水化。产生的酸(C)以两步催化聚合物的降解: (1)生成不稳定的中间脂; (2)与水作用产生最终降解产物。

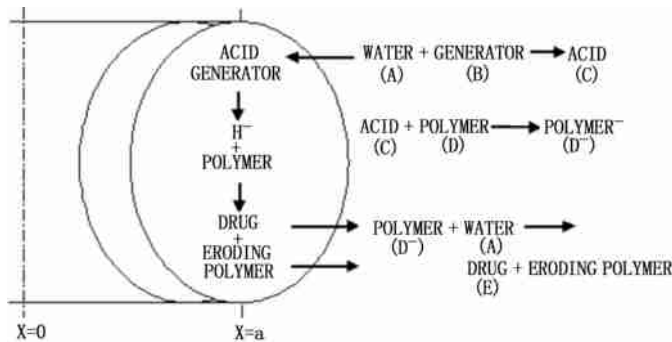


图 3 药物载体化学反应示意图
Figure 3 Chemical reaction related with the biodegradable polymer drug matrix

伴随上述反应的进行, 水、酸、酸生成体和药物从基体中扩散到外周介质中。这四种物质的扩散过程可以用下述公式描述:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D_i(x, t) \cdot \frac{\partial C_i}{\partial x} \right) + v_i, (i = A, B, C, D) \tag{9}$$

式中, D_i 和 C_i 表示不同物质的浓度和扩散系数; x 是空间变量(space variable); v_i 表示 i 物质的

合成率和降解率的和; t 表示时间; A、B、C、D 分别代表水、酸产生体、酸和药物。由于随着降解的进行, 药物载体的渗透率要增加, 所以 D_i 可以表示为:

$$D_i = D_i^0 \cdot \exp\left[\frac{\mu(C_D^0 - C_D)}{C_D^0}\right], (i = A, B, C, D) \quad (10)$$

D_i^0 是物质 i 没有被水化时候的扩散系数; μ 为常数。

他们利用聚原酸酯系统(该系统采用聚原酸酯为药物载体, 制成直径 1cm、厚度 0.14cm、重量约 57mg 的圆片。以 0.5% 的 amaranth red 染料作为药物替代物, 0.25% 的邻苯二甲酸酐为酸产生体以催化降解聚合物载药体)作为对照将方程模拟结果与实验结果对照。Thombre 和 Himinelstein 的模型较好地吻合了试验数据, 同时他们的模型还可以较好地预测分子量随降解时间的变化趋势。

2.1.4 Couarraze 模型^[10] Couarraze 等以 Mifepristone[®] 为固醇类药物的模型药物, 详细研究其在 PLGA 为药物载体释放情况。实验选用 Resomer[®] 公司的五种分子量的 PLGA 共聚物(特性粘度分别为 0.4, 0.5, 0.7, 0.8 和 1.2dl/g) 包载 Mifepristone[®] 进行体外药物释放试验。并同时研究了本体降解的薄膜载药系统的数学模型, 该模型同时考虑本体降解和药物扩散两个方面的影响。在经典的 Higuchi 模型假设基础上, Couarraze 等进一步假设聚合物链以一级动力学方式断裂, 且药物扩散系数 D 与时间 t 满足关系: $D = D_0 \cdot \exp(k \cdot t)$ k 表示聚合物降解速率常数。药物累积释放量 Q 可以表示为:

$$Q = S \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot C_0 \cdot C_s \cdot D_0 \cdot [\exp(k \cdot t) - 1]}{k}} \quad (11)$$

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。

将实验结果与模拟结果对比发现, Couarraze 模型能够比较好地符合实验结果。与之对比的经典 Higuchi's 模型所模拟出的结果只能与实验的最初结果相吻合。这从一方面说明 Couarraze 模型是比较成功的。同时, Higuchi's 模型中最初的 DC_s (D 为药物扩散系数, C_s 为药物在体内的浓度) 值与在开始很短的时间内是相近的。这应该是因为 Higuchi's 模型主要描述的是非可降解材料, 而 Couarraze 模型描述的是可降解材料, 在释药初期可降解材料的物理化学形态变化不大的原因。

2.2 Monte Carlo 法模型

在上个世纪 80 年代末 90 年代初, Zygourakis^[11, 12] 首先利用 Monte Carlo 法模拟以表面溶蚀降解机理降解的聚合物载药系统的药物释放行为。他将聚合物载药基体分割成二维表格, 表格中的每一个小格分别代表药物(drug)、聚合物(polymer)、空洞(pores)或填充物(filler)中的一种。同时, 为了模拟药物或聚合物的溶解, Zygourakis 对模型中每一种小格定义了“期望寿命”。不同的小格对应了不同的期望寿命, 溶解缓慢的小格具有较长的期望寿命; 溶解较快的小格具有较少的期望寿命。如果小格没有接触到溶剂, 其寿命值(lifetime)就不会减少。只要小格接触到溶剂, 其寿命值就开始从期望寿命中扣除, 当期望寿命减少到零的时候, 这个小格就认为立刻溶解。

如图 4 所示, 从 a 至 d 分别为药物释放量为 0%、25%、50%、75% 的时候聚合物载体降解的状态。考虑到边界效应对降解的影响, 模型假设只有上端面接触周围释放介质, 溶蚀前端从载体与释放介质接触的上表面向下移动。虽然, Zygourakis 模型在模拟聚合物降解对药物释放的影响方面有一定进展, 但是该模型存在明显的不足, 即没有考虑到物质转移过程, 如水、药物或者降解产物的扩散。

鉴于 Zygourakis 模型没有考虑物质转移过程对于药物释放的影响, Göpferich 等^[13~19] 在利用 Monte Carlo 法模拟聚合物载药系统时, 综合了聚合物降解和降解过程中扩散作用对于药物释放行

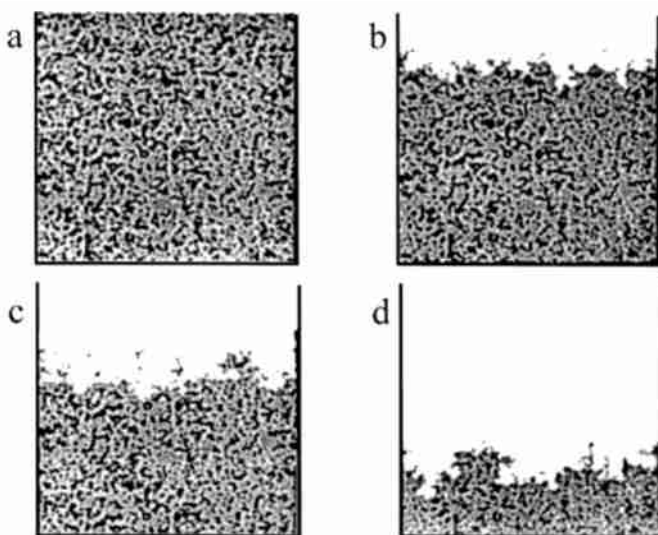


图4 不同时期药物载体降解示意图

Figure 4 Degradation of the polymer matrix versus time

为的影响。Göppferich 等的模型可以同时应用于药物载体以表面溶蚀和本体降解两种机理降解的多种载药体系。除了降解,该模型也考虑到其他一些因素诸如:单体的扩散、微环境的 pH 值变化等,对药物释放行为的影响。

下面以聚酸酐载体[1,3-bis(*p*-carboxyphenoxy)propane(CPP)和 sebacic acid(SA)]共聚物,p(CPP-SA))为例说明。类似于 Zygourakis 模型,药物载体的横断面也分割成为二维表格。其中,黑色格子代表不可降解的物质,白色格子代表在降解中的物质,并且每一种格子也定义了“寿命期望”。考虑到边界效应,仅载体的右侧接触磷酸盐缓冲溶液,根据一级 Erlang 分布(first order Erlang distribution),接触到缓冲液的不可降解格子的期望寿命利用直接 Monte Carlo 法随机取样确定。晶体和非晶体两种不可降解格子具有不同的期望寿命,其中晶体的具有相对较长的期望寿命;非晶体的具有相对较短的期望寿命。任意时刻载体的孔隙率可以利用公式 $\epsilon(i \cdot \Delta x, t) = \frac{1}{n_y} \cdot \sum_{j=1}^{n_y} s(i, j)$, $1 \leq i \leq n_x$ 且 $s(i, j) = \begin{cases} 1 & \text{可降解格子} \\ 0 & \text{不可降解格子} \end{cases}$ 确定,模拟过程如上图所示。其中 $i \cdot \Delta x$ (可以由 x 代替)代表扩散通道上的位置; $\epsilon(x, t)$ 离散孔隙率分布; n_x 、 n_y 分别代表在 x 轴和 y 轴上格子的数量; $s(i, j)$ 是描述格子已溶解(= pore)或未溶解(= polymer)状态的函数。

随着降解的进行,表格中任意一列格子降解的数量越多相应的基体孔隙率就越大,因此根据 Fick 扩散第二定律降解产生单体(CPP 或 SA)的扩散率的可以用方程

$$\frac{\partial}{\partial t} [C(x, t) \cdot \epsilon(x, t)] = \frac{\partial}{\partial x} \left[D_{\text{eff}}(C) \cdot \epsilon(x, t) \cdot \frac{\partial C(x, t)}{\partial x} \right] \quad (12)$$

计算,式中 $C(x, t)$ 代表扩散出的 SA 或 CPP 单体浓度; $\epsilon(x, t)$ 代表沿着扩散通道基体的孔隙度; $D_{\text{eff}}(C)$ 代表各种物质的有效扩散系数。

由于 CPP 和 SA 单体在聚合物内的溶解度极为有限,因此可以假设降解产生的这两种单体呈晶体态存在。降解下来两种单体的溶解率受到单体在孔洞内溶液的溶解度和从孔洞运输到基体外的效率的影响,SA 和 CPP 的溶解和向外扩散分别可以用以下两个公式来量化。

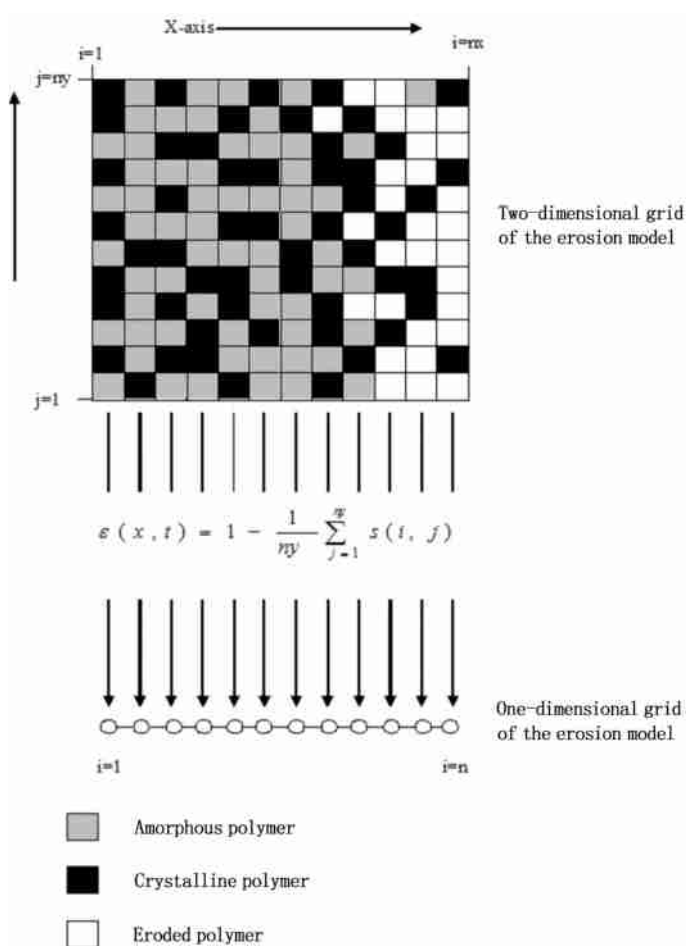


图 5 药物载体孔隙率计算示意图^[15]

Figure 5 Illustration of matrix porosity calculations from erosion simulation^[15]

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} C(x, t) = & \frac{\partial C(x, t)}{\partial x} \cdot \frac{\partial D_{\text{eff}}(C)}{\partial x} + \frac{\partial D_{\text{eff}}(C)}{\partial \varepsilon(x, t)} \cdot \frac{\partial C(x, t)}{\partial x} \cdot \frac{\partial \varepsilon(x, t)}{\partial x} - \frac{\partial \varepsilon(x, t)}{\partial t} \cdot \frac{\partial C(x, t)}{\partial \varepsilon(x, t)} \\ & + D_{\text{eff}}(C) \cdot \frac{\partial^2 C(x, t)}{\partial x^2} + k_{\text{SA}} \cdot m_{\text{SA}}(x, t) \cdot [C_{\text{SA}} - C_{\text{SA}}(x, t)] \end{aligned} \quad (13)$$

和

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} C(x, t) = & \frac{\partial C(x, t)}{\partial x} \cdot \frac{\partial D_{\text{eff}}(C)}{\partial x} + \frac{\partial D_{\text{eff}}(C)}{\partial \varepsilon(x, t)} \cdot \frac{\partial C(x, t)}{\partial x} \cdot \frac{\partial \varepsilon(x, t)}{\partial x} - \frac{\partial \varepsilon(x, t)}{\partial t} \cdot \frac{\partial C(x, t)}{\partial \varepsilon(x, t)} \\ & + D_{\text{eff}}(C) \cdot \frac{\partial^2 C(x, t)}{\partial x^2} + k_{\text{CPP}} \cdot m_{\text{CPP}}(x, t) \cdot \{ \alpha \cdot 10^{-\beta [pK_{\text{ASA}} - \log C_{\text{SA}}(x, t)] / 2 - C_{\text{CPP}}(x, t)} \} \end{aligned} \quad (14)$$

k_{SA} 和 k_{CPP} 为 SA 和 CPP 分解率常数; m_{SA} 和 m_{CPP} 分别表示悬浮态的 SA 和 CPP 晶体质量; C_{SA} 和 pK_{aSA} 分别表示 SA 的溶解度和 pK_{a} 值。通过与实验中 P(CPP-SA) 的数据对比, Göpferich 等较好地模拟了载体质量损失(mass loss of device) 曲线和相对单体释放(releative monomer release) 曲线。

3 我国在这方面的研究进展

我国药物控制释放系统的研究是近些年发展比较快的一个领域, 一些学者已经开始研究利用

数学模型的方法模拟药物的释放。但由于我国在这方面的起步较晚,同时国外在这方面已经有了很深入的研究,从目前的资料看我国学者多是利用已有的模型并进行适当的修改模拟药物释放行为。

90年代初,国内学者袁静华^[20]就对扩散型控制体系释放机理进行了研究,提出了完全非稳态模型,但是模型表达式相当复杂,得不到解析解。王绍亭、朱云仙等^[21]用修正的热平衡双重积分法使非稳态时的模型得到简化。其方程表示为:

$$Q_t = \frac{2 \cdot C_s}{\operatorname{erf}(n^*)} \cdot \sqrt{\frac{C_s}{\pi}} \cdot (\sqrt{t} - \sqrt{t_0}), n^* = \frac{1}{3 \cdot \sqrt{D_b \cdot t}} \quad (15)$$

华侨大学的李明春与天津大学姚康德教授合作^[22],利用时间滞后(Lag-time)法,研究药物起始浓度(C_0)、膜厚(h)和体系流动速度(v)对壳聚糖膜药物释放动力学参数的影响。其药物浓度曲线非常符合Fick扩散体系,当达到稳态时,扩散量 w 随时间 t 的变化关系符合下式:

$$W = \frac{D \cdot C_0 \cdot A}{h} \left(t - \frac{h^2}{6 \cdot D} \right) \quad (16)$$

式中 C_0 是药物的初始浓度, h 是膜厚, A 是膜的面积, D 是扩散系数。

李凌冰等^[23]对药物从玻璃态高分子材料中扩散的机理进行了研究。将药物在高分子材料中扩散过程和溶剂在高分子材料中扩散过程结合起来,同时考虑溶剂的扩散引起材料粘弹性的改变与其状态的改变对扩散的影响,最终得到一个刻画药物从不同状态高分子材料中扩散的模型,并用奇异摄动法进行了求解。

4 展望

由于经验模型简单便于使用,所以在实际应用中很有价值。但经验模型不能准确描述各种影响因素在药物释放过程中对药物释放的影响,也不能揭示各种机理对药物释放的控制,因此理论模型很好地弥补了经验模型的不足。纵观目前比较成熟的各种模型,不论是经验模型还是理论模型均对药物载体的具体参数(如形状、尺寸、药物类型等)做了很详细的规定,因此一个数学模型只能适用于某个具体的药物释放系统并且很难完全准确地预测同种药物在不同药物释放体系中或者不同药物在同一种药物释放体系中的药物释放情况。这大大限制了数学模型的应用。同时,目前的数学模型均以体外药物释放的试验数据为基准检验模型的准确度和可信度,并且仅考虑到某些因素而不是多种因素的影响,因此未来的数学模型的研究应当能吻合体内药物释放的试验数据并且在数学模型中考虑更多的影响因素以达到准确描述药物释放过程并对药物释放行为做出预测的目的。

参考文献:

- [1] Hopfenberg B H. Controlled Release Polymeric Formulations, 1976, 26~32.
- [2] Cooney D O. American Inst of Chem Eng J, 1972, 18, 446~449.
- [3] Heller J, Baker W R. Controlled release of bioactive materials, 1980, 1~18.
- [4] Higuchi T. J Pharm Sci, 1961, 50, 874~875.
- [5] Lee P I. J Membr Sci, 1980, 7, 255~275.
- [6] Cordes H E, Bull H G. Chem Rev, 1974, 94, 581~603.
- [7] Thombre G A, Himmelstein J K. American Inst of Chem Eng J, 1985, 31, 759~766.
- [8] Joshi A, Himmelstein J K. J Controlled Release, 1991, 15, 95~104.

- [9] Thombre G A. Biodegradable Polymers and Plastics, Redwood Press, 1992, 214~228.
- [10] Charlier A, Leclerc B, Couarraze G. *Int J Pharm*, 2000, 200, 115~120.
- [11] Zygorakis K. *Chem Eng Sci*, 1990, 45, 2359~2366.
- [12] Zygorakis K, Markenscoff P A. *Biomaterials*, 1996, 17, 125~135.
- [13] Gopferich A, Shieh L, Langer R. *Mat Res Soc Symp Proc*, 1995, 394, 155~160.
- [14] Gopferich A, Langer R. *J Controlled Release*, 1995, 33, 55~69.
- [15] Gopferich A, Langer R. *American Inst of Chem Eng J*, 1995, 41, 2292~2299.
- [16] Gopferich A. *Biomaterials*, 1996, 17, 103~114.
- [17] Gopferich A. *Biomaterials*, 1997, 18, 397~403.
- [18] Gopferich A. *J Controlled Release*, 1997, 44, 271~281.
- [19] Gopferich A. *Eur J Pharm Biopharm*, 1996, 42, 1~11.
- [20] 袁静华, 王绍亭. *化工学报* 1991; 42, 225~230.
- [21] Wang S T, Zhu Y X. *Chinese J of Chem Eng Sci*, 1993; 1, 10~17.
- [22] 李明介, 姚康德. *生物医学工程杂志* 2001, 18(1), 154~155.
- [23] 李凌冰, 徐明对, 谭业邦, 等, *山东大学学报(理学版)* 2002, 37(2), 129~136.

Review of Mathematical Modeling of Biodegradable Polymeric Drug Delivery System

XING Ying, YUAN Xu-bo^{*}, CHANG Jin, WANG Shi-hu, SHENG Jing, HOU Xin
(College of Material Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: Since bioerodible polymers may lead targetable and prolonged drug releasing behavior, especially for the drugs which are highly unstable and have short half-life *in vivo*, bioerodible polymers were widely investigated recently. One of the important directions of designing controlled drug delivery system with bioerodible polymer matrix is using mathematical approaches to simulate or predict the drug releasing behavior. Due to numerous mass transport phenomena and chemical reactions would influence the drug releasing, it would not be reasonable to take all these factors into account. Generally, one mathematical model would only consider several crucial parameters and assume that drug releasing would follow some kinetics. There are mainly two categories of mathematical models; Empirical Models which assume drug release follows zero order process kinetics and Mechanistic Models which consider the influence of chemical and physical phenomena. The aim of this article is to give an introduction of these models and the relating researching progress.

Key words: Biodegradable; Bioerodible; Drug delivery; Mathematical modeling