

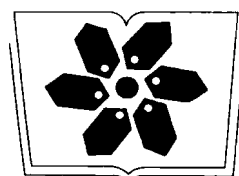
缓控释制剂 药物动力学

张继稳 顾景凯 编著



科学出版社

www.sciencep.com



中国科学院科学出版基金资助出版

缓控释制剂药物动力学

张继稳 顾景凯 编著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书是我国“缓控释制剂药物动力学”的第一部专著,共分为四篇,按照缓控释制剂的体内药物动力学过程编排,释放动力学、吸收动力学和血药动力学三篇系统地总结了化学药物为主的缓控释制剂药物动力学理论和重要模型;第四篇介绍了多组分中药释放动力学研究的新理论——“中药物质组释放动力学”。全书共19章,系统阐述了药物释放、吸收动力学及血药动力学的理论基础,探讨了以物质组为对象的中药给药系统药物动力学评价新理论、新方法,为阐明多组分中药给药系统的药物动力学提供方法基础。

本书可供从事缓控释制剂开发的企业人士、药物代谢动力学研究人员参阅,也可作为药学、中药制剂及其他相关学科研究生的药物代谢动力学教材和参考书。

图书在版编目(CIP)数据

缓控释制剂药物动力学/张继稳,顾景凯编著. —北京:科学出版社,2009

ISBN 978-7-03-024558-8

I. 缓… II. ①张…②顾… III. 缓释剂-药物代谢动力学
IV. R944.9

中国版本图书馆CIP数据核字(2009)第071434号

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009年5月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2009年5月第一次印刷 印张:18 1/4

印数:1—2 000 字数:418 000

定价:58.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈明辉〉)

前 言

以缓控释制剂 (controlled/sustained release dosage form) 为主的现代给药系统 (drug delivery system, DDS) 是 50 年来药剂学与药物动力学发展的成果。在发达国家, 无论是出于追求合理给药, 还是出于对化合物专利后续保护的需求, 缓控释制剂等给药系统都受到了高度重视。对于药物创新资源和能力尚处于发展阶段的中国, 全新化合物创新药物的数量有限, 研发缓控释制剂更具有经济和社会发展方面的意义。

以缓控释制剂为主的现代给药系统, 无论其以何种剂型出现, 在动力学特征上都与传统的 (conventional) 剂型明显不同, 这种差异主要体现在缓控释制剂具有一定的释放时程, 从而在吸收动力学、血药动力学上也与传统剂型产生明显的差别, 实现在药物动力学特征上的优化, 以获得优化的治疗学 (药效、安全性) 效果。

缓控释制剂给药系统在制剂工艺技术上得到了空前的发展, 但对以下基本问题仍然有待进行系统的研究和解答。

(1) 定量设计缓控释制剂释放特征的药物动力学基础, 即要获得指定药物的缓控释制剂的最佳体内药物动力学特征是什么? 在这个药物动力学特征下, 如何设计缓控释制剂的释放动力学特征?

(2) 定量设计缓控释制剂释放特征的物理药剂学基础, 即要获得目标设计释放特征, 其处方与工艺的定量设计基础是什么? 处方中的辅料如何定量影响活性药物的释放动力学?

(3) 缓控释制剂释放特征的稳定性如何定量评价? 缓控释制剂的释放度控制往往是采取“窗口”控制法, 即多个时间点的释放度测定结果如果落入规定的窗口范围内, 则判定其符合质量标准。但在稳定性评价过程中, 如何定量判断释放动力学特征的变化? 崩解时限、溶出度等众多质量控制指标均为单一量化指标, 而缓控释制剂释放度为多时间点测定, 有无可能建立起“缓释度”、“控释度”等单一的量化指标?

上述问题无疑是我国给药系统发展中亟待解决的基础问题。系统地研究缓控释制剂的释放机制、释放动力学、吸收动力学、血药动力学, 整理现有的理论基础, 无疑对解答上述问题有所裨益。

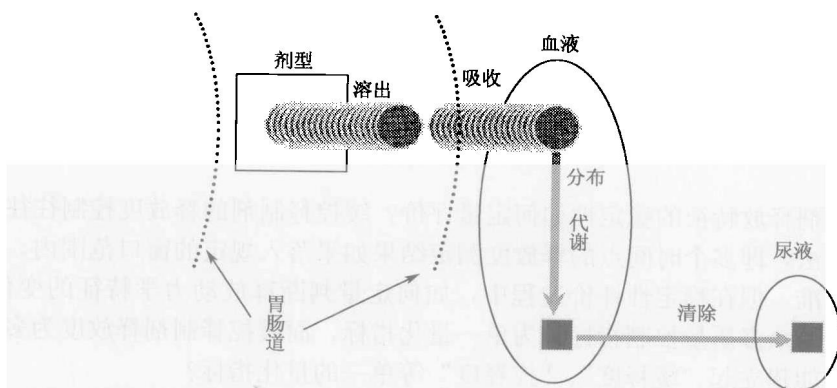
1990 年, 尚是硕士研究生的笔者困惑于缓控释制剂设计的药物动力学基础, 并就以上问题求教于我国药物动力学前辈、药剂学家朱家璧先生, 教授当时叹道, 上述“任何问题的答案, 都有赖于几代人、不同专业学者的共同努力”。有感于此, 笔者这些年执著于缓控释制剂药物动力学理论和方法的思考, 虽有所感悟、有所积累, 但实践不多、著述很少。回首之间, 猛然发现朱先生所言极是, 转眼间已近 20 年, 历史地看也是一代人的工夫过去了!

一般来说, 药物动力学的理论往往滞后于给药技术的发展。现有的药物动力学、药代动力学、生物药剂学专著均很少涉及缓控释制剂药物动力学, 而给药技术的发展带来了丰富多彩的给药系统剂型设计、工艺设计, 缓控释制剂药物动力学的发展相对滞后于

工业技术的发展。

随着中药剂型的发展,研究和开发现代中药给药系统成为中药剂型研究中的一大热点,传统中药剂型中的动力学因素越来越得到重视。多组分中药的给药系统有可能在保留传统中药的组方、疗效特征的情况下,优化中药剂型和给药方法,是中药制剂现代化的重要发展方向。但是,中药的多组分特征带来了释放动力学、吸收动力学、血药动力学的复杂性。例如,中药丸剂作用和缓的特征与其剂型因素密切相关,但其多组分释放动力学、药物动力学的机制有待阐明。从制剂学角度看,多数现代给药系统的工艺技术都可以用于中药缓控释制剂,但其多组分释放动力学与药物动力学的评价已经成为中药缓控释制剂研发和评价的技术瓶颈。多组分中药缓控释制剂设计和评价方法应有别于单一成分的西药,但是,以中药缓控释制剂为主的中药给药系统的设计基础是什么?其释放特征的评价方法学、药物动力学基础又是什么?

无论是单一或者少数成分的化学药物 DDS,亦或多组分中药 DDS,任意成分在给药系统条件下一般都存在着释放(溶出)(release)—吸收(absorption)—分布(distribution)—代谢(metabolism)—清除(elimination)的动力学过程(见下图),但经典药物动力学的研究对象侧重于 ADME 过程,对释放及其在药物动力学过程中的作用与表征尚未形成理论系统。本书基于释放动力学,试图形成以 RADME 为对象的药物动力学理论。



本书按照药物释放、吸收后,在血液内形成血药浓度变化的动力学过程顺序进行编排,加上中药缓控释制剂的多组分释放动力学的新方法、新理论,共成四篇。本书相当一部分内容为本领域中相关内容的首次成书,兴奋谋篇之际,也恳请读者谅解粗浅不足,共同探讨。

今天,在诸位同道的帮助下,共成此书,是对以上问题的思考、求索,是对国内外相关研究的小结,望有志于缓控释制剂研究、药物释放系统及多组分中药给药系统动力学评价的朋友们批评、指正。

诚挚感谢中国科学院科学出版基金对本书的资助,感谢为本书付出劳动和智慧各位同事、学友和研究生们。

张继稳

2008年6月于上海

目 录

前言

第一篇 释放动力学

第 1 章 扩散动力学	3
1.1 Fick 第一定律	4
1.2 Fick 第二定律	5
1.3 Fick 第一定律与第二定律间的关联性	6
1.4 Fick 定律的拓展	7
第 2 章 溶出动力学	11
2.1 扩散层模型	12
2.2 同质性与异质性	23
2.3 溶出曲线的比较	24
第 3 章 缓控释制剂释药机制与释药动力学	26
3.1 概述	27
3.2 扩散控释的动力学模型	27
3.3 溶胀控释的动力学模型	32
3.4 溶蚀控释的动力学模型	38
3.5 渗透控释的动力学模型	47
参考文献	49
第 4 章 缓控释放制剂的质量控制	51
4.1 释放度测定条件的选择	52
4.2 释放量测定方法的建立	56
4.3 释放度质量标准的建立	57

第二篇 吸收动力学

第 5 章 药物吸收的生物药剂学基础	63
5.1 药物的跨膜转运	64
5.2 影响药物吸收的因素	69
参考文献	79
第 6 章 药物吸收的动力学模型	80
6.1 伪平衡模型	81
6.2 质量平衡方法	85
6.3 动力学模型	88

6.4	不同模型的比较	91
6.5	最大吸收剂量的估计	92
第7章	药物肠道吸收的实验模型	96
7.1	引言	97
7.2	模拟胃肠道药物吸收的理论模型	99
7.3	原位模型	108
7.4	体内模型	116
7.5	细胞模型	121
7.6	讨论	124
	参考文献	129
第8章	缓控释制剂药物吸收动力学	133
8.1	Wagner-Nelson 法评价吸收动力学	134
8.2	剂量分割法评价缓控释制剂吸收动力学	138
8.3	释放分割法评价缓控释制剂吸收动力学	139
8.4	缓控释制剂吸收动力学评价中常见问题	140
	参考文献	144

第三篇 血药动力学

第9章	概念与理念	147
9.1	基本概念	148
9.2	经典药动学评价缓释、控释制剂时存在的方法学问题	150
9.3	建立缓释、控释制剂药物动力学理论的意义	151
第10章	缓控释制剂药动学的经典理论基础	153
10.1	隔室模型分析	154
10.2	速率过程	154
10.3	药物的 ADME 过程	154
10.4	剂型的释放过程	155
10.5	Dost 剂量相应面积定律	156
第11章	典型释放的血药动力学	157
11.1	血管外给药一级释放血药动力学	158
11.2	血管外给药零级释放血药动力学	162
第12章	缓控释制剂血药动力学基础方法	166
12.1	剂量分割法	167
12.2	释放分割法	170
12.3	数学分离法	177
第13章	常见非经典释放的药物动力学	180
13.1	Higuchi 释放	181
13.2	双指数释放	183

13.3 其他非经典释放	184
第14章 缓控释制剂多剂量给药血药动力学	185
14.1 单室模型药物血管内给药零级释放多剂量给药	186
14.2 双室模型药物血管内给药零级释放多剂量给药	188
14.3 单室模型药物血管内给药一级释放多剂量给药	190
14.4 缓控释制剂多剂量给药血药动力学	192
第15章 单室模型药物一级释放制剂血药浓度达峰时间计算	194
15.1 方法准确性研究	195
15.2 准确性影响因素研究	196
参考文献	197

第四篇 中药物质组释放动力学

第16章 中药缓控释制剂研究进展	201
16.1 中药缓控释制剂研究概述	202
16.2 中药缓控释制剂信息分析	202
16.3 中药缓控释制剂制备技术	205
16.4 中药缓控释制剂药动学研究	206
参考文献	211
第17章 中药物质组释放动力学原理	214
17.1 中药物质组的含义	215
17.2 中药物质组基本属性	218
17.3 物质组量化的基本原理	219
17.4 中药物质组释放动力学	219
17.5 物质组释放同步性	229
参考文献	234
第18章 中药物质组释放动力学应用研究	236
18.1 银翘解毒丸释放动力学	237
18.2 银翘解毒片的物质组释放动力学研究	245
18.3 银翘解毒片的物质组释放动力学稳定性研究	256
18.4 银翘解毒丸物质组释放动力学的可视化评价	262
18.5 可视化评价银翘解毒片物质组释放特征及其同步性	266
18.6 银翘解毒片物质组释放特征稳定性的可视化评价	271
参考文献	275
第19章 多组分中药释放特征的体内外相关性理论初探	276
19.1 中药制剂的分类	277
19.2 中药制剂溶出度/释放度的数学模式	278
19.3 多组分中药制剂的体内外相关性方法	280
参考文献	282

第一篇 释放动力学

甘 勇¹ 黄海伟² 凌 昶³ 张继稳^{1*}

* 本篇责任联系人, JWZhang@mail.shcnc.ac.cn

1. 中国科学院上海药物研究所药物释放系统研究中心, 上海 201203
2. 中国药品生物制品检定所, 北京 100050
3. 浙江中医药大学药学院, 杭州 310053

第 1 章 扩散动力学.....	3
第 2 章 溶出动力学	11
第 3 章 缓控释制剂释药机制与释药动力学	26
第 4 章 缓控释放制剂的质量控制	51

第 1 章 扩散动力学

凌 昶^{1,2} 王中华^{1,3} 张继稳^{1*}

* 本章联系人, JWZhang@mail.shcnc.ac.cn

1. 中国科学院上海药物研究所药物释放系统研究中心, 上海 201203
2. 浙江中医药大学药学院, 杭州 310053
3. 吉林大学药物代谢研究中心, 长春 130021

1.1 Fick 第一定律	4
1.2 Fick 第二定律	5
1.3 Fick 第一定律与第二定律间的关联性	6
1.4 Fick 定律的拓展	7

扩散是药物溶出、释放过程中最重要、最普遍的基本机制。定量刻画扩散动力学的基本规律是扩散定律，由 Fick 提出，故又称菲克（Fick）定律，包括 Fick 第一定律和 Fick 第二定律。Fick 第一定律适用于稳态扩散，即扩散过程中各处的浓度及浓度梯度不随时间变化，单位时间内通过垂直于给定方向的单位面积内的净粒子数（称为通量）不随时间变化。Fick 第二定律适用于非稳态扩散，即扩散过程中各处的浓度及浓度梯度随时间发生变化，在非稳态扩散中，通量随时间而变化。但是，在实际运用中，Fick 定律对于非溶蚀型药物体系并不是十分适用，因为此时扩散系数 D 不是常数，所以又对 Fick 定律作了拓展。

本章对 Fick 第一定律、Fick 第二定律、两条定律间的关系以及拓展定律作简要阐述。

1.1 Fick 第一定律

Fick 于 1855 年通过实验导出 Fick 第一定律。Fick 第一定律指出，在稳态扩散过程中，扩散流量（净通量） J 与浓度梯度 $\frac{dc}{dx}$ 成正比：

$$J = -D \frac{dc}{dx} \quad (1.1)$$

式中， D 为扩散系数，是描述扩散速率的重要物理量，它表示单位浓度梯度条件下，单位时间内、单位截面上通过的物质流量， D 的单位是 cm^2/s 。式中的负号表示物质沿着浓度降低的方向扩散（图 1.1）。

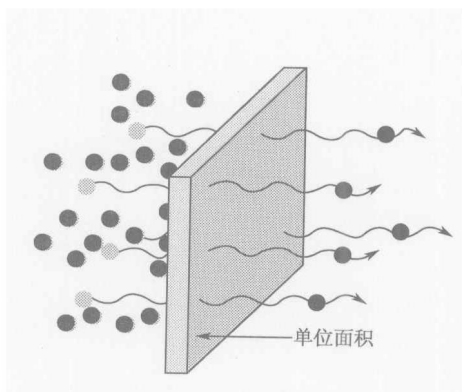


图 1.1 扩散通过单位面积的情况

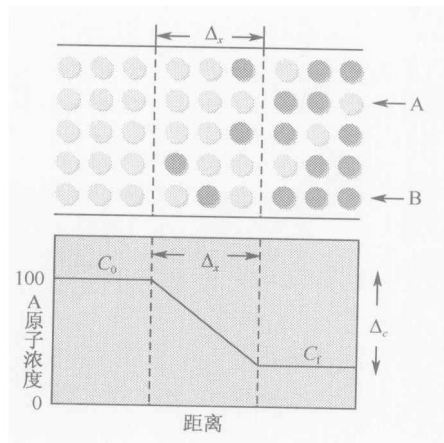


图 1.2 浓度梯度示意图

两种粒子间的扩散及其浓度的变化如图 1.2 所示。

举例来说，最简单的系统被一个界面隔开，形成两个区域，左侧和右侧含有溶质的浓度分别为 c_l 和 c_r （图 1.3）。实际上，扩散速率就是溶质在此界面上的净通量，是两个反方向通量之间在动态下的差值。如果 c_l 与 c_r 不相等，就会产生溶质分子在界面上的净移动。当 $c_l > c_r$ 时，溶质分子向右产生净移动；当 $c_l < c_r$ 时，则溶质分子向左产生

净移动；而当 $c_l = c_r$ 时，单向通量相等，且净通量为 0。由于从左到右以及从右到左通过界面的两个通量分别与 c_l 和 c_r 成正比，净通量与界面两侧的浓度差成正比。

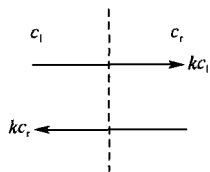


图 1.3 扩散的基本模型

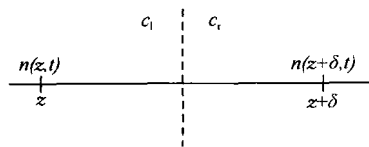


图 1.4 扩散的一维随机运行示意图

用图 1.4 中的一维随机运行原理，对图 1.3 进行计算，获得 Fick 第一扩散定律的演变形式。假定时间 t ，有 $n(z, t)$ 个分子在界面左边位置 z ，有 $n(z + \delta, t)$ 个分子在界面右边位置 $(z + \delta)$ （图 1.4）。由于具有相等的概率（1/2）被分配到分子运动中（向左或是向右）， $n(z, t)$ 和 $n(z + \delta, t)$ 个分子的一半将在下一个时间瞬间 $(t + t_0)$ ，朝反方向运动。向右通过平面的分子净数目是 $-1/2 [n(z + \delta, t) - n(z, t)]$ ，相应的扩散物的净通量 J 为

$$J(z, t) = -\frac{1}{2At_0} [n(z + \delta, t) - n(z, t)] \quad (1.2)$$

式中， A 为平面的面积； t_0 为时间间隔。等式右边部分用 δ^2 来分配、重排后得

$$J(z, t) = -\frac{\delta^2}{2t_0} \frac{1}{\delta} \left[\frac{n(z + \delta, t)}{A\delta} - \frac{n(z, t)}{A\delta} \right] \quad (1.3)$$

式中，括号里的项为每一单位容积 $A\delta$ 中的分子浓度，例如， $c(z + \delta, t) \equiv c_r(t)$ 和在位置 $(z + \delta)$ 和 z 上 $c(z, t) \equiv c_l(t)$ ，而 $\delta^2/2t_0$ 是扩散系数 D 。得

$$J(z, t) = -D \frac{c(z + \delta, t) - c(z, t)}{\delta} \quad (1.4)$$

式中，括号里的项在 $\delta \rightarrow 0$ 时，则是关于 z 的 $c(z, t)$ 的偏导数，可以写成：

$$J(z, t) = -D \frac{\partial c(z, t)}{\partial z} \quad (1.5)$$

负号表示流动从溶液的高浓度区向低浓度区进行。式（1.5）就是 Fick 第一定律的演变形式，它阐述了净通量与浓度函数的梯度成比例（关于 z 和 t ）。通量的量纲为“质量 $\times$ 面积⁻¹ $\times$ 时间⁻¹”。

1.2 Fick 第二定律

由 Fick 第一定律可以推导出 Fick 第二定律。在非稳态扩散过程中，若 D 与浓度无关，则 Fick 第二定律表示为

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \quad (1.6)$$

式中， t 为时间。这个方程不能直接应用，必须结合具体的初始条件和临界条件，才能求出积分解，方便计算。

在图 1.4 的例子中, 由于 J 是从左到右通过表面积为 A 的平面的流量 $q(z, t)$, 式 (1.1) 可写成:

$$q(z, t) = -DA \frac{\partial c(z, t)}{\partial z} \quad (1.7)$$

从式 (1.7) 中可以得知, 使通过表面的物质 q 扩散的作用力是浓度梯度 $\partial c / \partial z$ 。这一梯度可以通过一些差值来逼近:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c(z, t)}{\partial z} &\approx \frac{\Delta c(z, t)}{\Delta z} \\ &= \frac{c(z + \delta, t) - c(z, t)}{\delta} = \frac{c_r(t) - c_l(t)}{\delta} \end{aligned} \quad (1.8)$$

故式 (1.7) 变成:

$$q(t) = R_{lr} = -\frac{DA}{\delta} [c_r(t) - c_l(t)] \quad (1.9)$$

式中, R_{lr} 为物质的传递速率。这一方程常常有两个相似的表达:

$$q(t) = -CL_{lr} [c_r(t) - c_l(t)] \quad (1.10)$$

或者

$$q(t) = -PA [c_r(t) - c_l(t)] \quad (1.11)$$

式中, 新引入一个参数 $CL_{lr} = DA/\delta$, 称为清除率, 具有流动量的量纲, 表现为体积 $\times$ 时间 $^{-1}$ 。清除率具有双向特征, 表示由药物在单位时间内从平面上清除的溶液体积。对于一个各向同性的膜, 结构和函数特征在膜两边是一样的, $CL_{lr} = CL_{rl}$ 。实际上, “清除率”除了用于药物的代谢、分布或排泄等通过单向路径从“室”中不可逆地清除外, 很少用于其他领域。定义另一个新的参数 $P = D/\delta$, 表示相对于指定膜的指定溶液的扩散能力, 称为渗透性, 渗透性的量纲为长度 $\times$ 时间 $^{-1}$ 。

现在列出一个用来描述在局部空间中物质的质量守恒的方程, 表示为物质总量的变化速率等于通过界面的流动量, 包括了任何在界面中产生的量。如果区域为 $z_1 < z < z_2$, 且没有新的物质产生, 即得

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{z_1}^{z_2} dq(z, t) = \frac{\partial}{\partial t} \int_{z_1}^{z_2} c(z, t) dz = J(z_1, t) - J(z_2, t) \quad (1.12)$$

此处, 如果假设的常数 D 同式 (1.5), 且 $z_2 = z_1 + \Delta z$, 在极限 $\Delta z \rightarrow 0$ 时, 该方程为

$$\frac{\partial c(z, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c(z, t)}{\partial z^2} \quad (1.13)$$

这就是 Fick 第二定律的应用形式, 描述浓度变化的时间速率 (time rate) (关于 z 和 t) 与浓度函数的曲率 (关于 z 和 t) 成一定比例。显然, 两个定律式 (1.5) 和式 (1.13) 间具有一定联系。

1.3 Fick 第一定律与第二定律间的关联性

为了检验两个定律间的关联性, 设在图 1.3 中两个区域的分离层不是薄的, 而是具

有一个适当的厚度 δ , 而 z 与它在空间上同等。根据式 (1.1), 如果 $\partial c / \partial z$ 是常数, 那么通量 J 也是常数。所以, 在式 (1.6) 中, $\partial c^2 / \partial z^2 = 0$ 。这意味着浓度是稳定的, 且当 c 是 z 的线性函数时 ($\partial c / \partial z$) 符合此特征。在这一条件下, 多数药物分子是从高浓度一侧向低浓度一侧扩散。如果两区域的浓度梯度如图 1.3 所示保持稳定 (如 c_1 和 c_r 保持稳定), 则通过实验可以验证, 在这一浓度下, 式 (1.1) 表示的 Fick 第一定律描述了一个线性 $c(z, t)$ 曲线和一个稳定的通量 (图 1.5A)。但是, 在一般情况下, $\partial c / \partial z$ 并不恒定 (图 1.5B)。事实上, 当 t 趋向于无限大时, 一般情况图 A 是图 B 的渐近行为。式 (1.1) 中溶液的初始分布 $c(z, 0) = 0$ 和边界条件 $c(0, t) = c_1$ 和 $c(\delta, t) = c_r(t)$ 时, 则

$$c(z, t) = c_1(t) + [c_r(t) - c_1(t)] \frac{z}{\delta} + \frac{2}{\pi} \sum_{i=1}^{\infty} \frac{c_r(t) \cos i\pi - c_1(t)}{i} \sin\left(i\pi \frac{z}{\delta}\right) \exp\left(-\frac{D}{\delta^2} i^2 \pi^2 t\right) \quad (1.14)$$

Fick 第二定律表明非线性 $c(z, t)$ 曲线 (图 1.5B) 与式 (1.14) 一致。

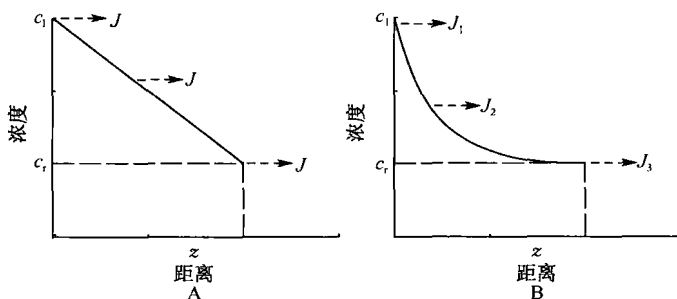


图 1.5 Fick 第一定律与第二定律的曲线特征

如果假设分子独立运动, 在相同的时间点 z 的浓度 $c(z, t)$ 与概率密度 $p(z, t)$ 成比例, 则, 当概率密度被浓度取代时, 扩散方程式 (1.5) 的偏微分成立:

$$\frac{\partial p(z, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 p(z, t)}{\partial z^2} \quad (1.15)$$

如果一个分子最初位于 $z=0$, 那么溶液的最初方程为

$$p(z, t) = 4\pi Dt^{-\frac{1}{2}} e^{-\frac{z^2}{4Dt}} \quad (1.16)$$

在任何 z 时, 若 $t \gg 1$, 我们得到 $p(z, t) \propto t^{-1/2}$ 。

1.4 Fick 定律的拓展

在非溶蚀型药物体系中, 由于 D 并非严格的常数, 与扩散面处浓度 C 有关, 故考虑将 D 表示为

$$D = D_0 C^n \quad (n > 0) \quad (1.17)$$

式中, D_0 为一个仅与扩散体系的物质特性、温度等有关的常数, 为与原扩散系数相区

别,称为固有扩散系数。式中将浓度项表示为 C^n ,可以包含浓度影响的一般情况。

又由于扩散作用并非总是在稳定条件下发生,例如,对固体有溶解作用的溶液体系,扩散面的浓度将随空间和时间的变化而变化,从而浓度梯度也表现为空间和时间的函数。实际上,对特定扩散面常有浓度梯度越大,扩散动力越大,从而浓度梯度变化越大的情况出现。由此可以假定,浓度梯度的时间变化率与当时的浓度梯度有关,即

$$\frac{d(dC/dx)}{dt} = \alpha \frac{dC}{dx} \quad (1.18)$$

式中, α 为浓度梯度的时间变化常数。这里定义 α 为实数,旨在使 $\alpha < 0$ 、 $\alpha > 0$ 、 $\alpha = 0$ 能分别反映浓度梯度随时间衰减、增加和恒定不变的情况。

设初始条件 $t=0$ 时,某扩散面上的初始浓度梯度 $(dC/dx)_{t=0} = C_0$,则可得

$$dC/dx = C_0 e^{\alpha t} \quad (1.19)$$

代入 Fick 第一定律后,得

$$dW/dt = -D_0 C^n A C_0 e^{\alpha t} \quad (1.20)$$

此即修正后的 Fick 第一扩散定律。式中, W 为尚存的药量。对释放面面积恒定且 t 时尚存药量为 W 的非溶蚀型药物体系,应该使用修正后的 Fick 第一扩散定律。若接受介质的体积足够大或释放后的药物很快迁移至他处,从而接受介质中药物浓度的变化对释放面上药物浓度的影响可忽略不计,则释放面上任意时刻的药物浓度显然主要与该时刻体系中尚存药量有关,并呈单调增函数关系。为简便计,不妨设有线性关系:

$$C = \gamma W \quad (1.21)$$

又令

$$k_0 = D_0 C_0 A \gamma^n \quad (1.22)$$

则有

$$dW/dt = -k_0 e^{\alpha t} W^n \quad (1.23)$$

式中, k_0 为非溶蚀型药物体系的固有释放常数,与药物固有扩散性质、温度、释放面初始浓度、体系释放面面积等有关; α 仍为浓度梯度变化常数。

这就是根据修正后的 Fick 第一扩散定律推导出的非溶蚀型药物体系的释放动力学模型。

对 $\alpha \neq 0$, $n=0, 1, 2$ 的情况,由式 (1.23) 可解得尚存药量 W 与时间 t 的关系分别如下。

当 $n=0$ 时:

$$W = W_0 - \frac{k_0}{\alpha} (e^{\alpha t} - 1) \quad (1.24)$$

当 $n=1$ 时:

$$W = W_0 e^{\alpha W (e^{\alpha t} - 1)} \quad (1.25)$$

当 $n=2$ 时:

$$W = W_0 \frac{\alpha}{\alpha + W_0 k_0 (e^{\alpha t} - 1)} \quad (1.26)$$

若将初始药量表示为 $W_0 = 100\%$,并定义累积释放率为

$$F = \frac{(W_0 - W)}{W_0} = 1 - W \quad (1.27)$$

又有

当 $n=0$ 时:

$$F = \frac{k_0}{\alpha} (e^{\alpha t} - 1) \quad (1.28)$$

当 $n=1$ 时:

$$F = 1 - e^{-\frac{k_0}{\alpha} (e^{\alpha t} - 1)} \quad (1.29)$$

当 $n=2$ 时:

$$F = \frac{k_0 (e^{\alpha t} - 1)}{\alpha + k_0 (e^{\alpha t} - 1)} \quad (1.30)$$

式 (1.28) 至式 (1.30) 在研究非溶蚀型药物体系的释放过程中更为常用。当 $\alpha=0$ 时, 上述各模型转化为相应级数的动力学模型; 用 $(t - t_0)$ 替换 t , 可得具有释放时滞的非溶蚀型药物体系的释放动力学模型。

可证明, 累积释放率 F 具有以下性质。

① F 是 t 的严格单调增函数, 即对于任意 $t_2 > t_1 > 0$, 有 $F(t_2) > F(t_1)$; 且有极限:

$$t \rightarrow 0, F \rightarrow 0$$

$$t \rightarrow \infty, F \rightarrow F_{\max} \begin{cases} -k_0/\alpha & n=0; \alpha < 0 \\ 1 - e^{k_0/\alpha} & n=1; \alpha < 0 \\ k_0/(k_0 - \alpha) & n=2; \alpha < 0 \\ 1 & n=0, 1, 2; \alpha \geq 0 \end{cases} \quad (1.31)$$

这一性质与实际释放过程的特征保持一致。显然, 该模型还包含了非完全释放即 $F_{\max} < 1$ 的情况。

② 达到累积释放率 F_r 所需的时间 t_r 为

当 $n=0$ 时:

$$t_r = \left(\frac{1}{\alpha} \frac{1}{\alpha} \right) \ln \left(1 + \frac{\alpha}{k_0} F_r \right) \quad (1.32)$$

当 $n=1$ 时:

$$t_r = \left(\frac{1}{\alpha} \frac{1}{\alpha} \right) \ln \left[1 - \frac{\alpha}{k_0} \ln(1 - F_r) \right] \quad (1.33)$$

当 $n=2$ 时:

$$t_r = \left(\frac{1}{\alpha} \frac{1}{\alpha} \right) \ln \left[1 + \frac{\alpha F_r}{k_0 (1 - F_r)} \right] \quad (1.34)$$

③ t 或 α 较小时, 因 $e^{\alpha t} \approx 1 + \alpha t$, 故有近似关系:

当 $n=0$ 时:

$$F = k_0 t \quad (1.35)$$

当 $n=1$ 时:

$$F = 1 - e^{-k_0 t} \quad (1.36)$$