中药在人体内释放过程的研究

张建国,周 玲
(南通大学 理学院,江苏 南通 226007)

摘要:建立中药在人体内释放的物理模型,研究中药间接缓慢释放的动力学规律,其中考虑到由于释放复合介质渗透、中药松弛膨胀而引起的力学状态的变化。研究表明,中药与释放复合介质移动速率的相对大小是控制中药扩散释放的主要因素。

关键词:中药释放;释放控制;松弛控制;黏弹应力
中图分类号:Q6 **文献标识码**:A **文章编号**:1671-5322(2007)04-0055-05

药物控制释放系统在医学上可以解决传统受药方式产生的毒副作用和药物半衰期短和利用率低等问题。同时,药物由聚合物控制释放系统中的释放机理及其物理模型一直是药剂学研究的重点[1-3]。在目前的许多文献中都认为药物的控制释放是被溶胀控制,而蛋白、多肽类等药物中的亲水聚合物对环境敏感性使水凝胶愈发表现突出,对水凝胶类溶胀控制系统的释药机理和物理模型的研究也逐渐深入[4-5]。

中药中含有大量蛋白、多肽类和多糖类等许多物质,它在人体内释放不但具有渗滤性而且有溶胀性。中药具有类似于亲水聚合物的特性,在人体内可以作为亲水聚合物的复合体。中药在人体内最初是以直接扩散的形式传播的,而后分散在体内的胃黏液、胆汁和胰液等复合介质中。这种复合介质在中药表面形成一层膜,导致凝胶层的形成,中药不能穿过凝胶层而扩散,此即复合介质对中药的内吞作用。被包裹的中药经过变异后,输运到身体的某些部位或患处,它与该处的释放复合介质接触。凝胶层和中药吸水充胀导致孔隙增大,中药穿过凝胶层释放,此即释放复合介质的胞吐作用。我们可以将这类系统定义为溶胀控制系统[6]。在这种系统中,释放复合介质的渗入引起凝胶层和中药的松弛膨胀。由于不同的部位膨胀不一样,能诱导出相应的应力,应力的大小与凝胶层和中药的松弛与释放复合介质的渗透有关。释放复合介质的移动规律不完全遵循 Fick 扩散定律,中药释放也明显偏离扩散机理。中药在人体内的释放机理,可用 Ritger 等[7]提出的理论,但它也只是一个半经验的指数方程,与实际情况相差甚远。如果用 Peppas 等[8]提出的扩散德伯拉系数和溶胀界面数来分析中药系统中的凝胶溶胀控制释放机理,同样是一个半经验公式,他们都没有从理论上解释发生这种现象的原因和根本所在。

本文中,我们以扩散定律为基础建立了中药释放系统的物理模型,并考虑到释放复合介质的渗透引起的松弛膨胀,模型中引入应力和应变关系的弹性体方程,从理论上对中药在释放过程中的应力和应变情况加以体现。同时引入溶胀界面数和释放系数,来描述凝胶吸水和中药释放过程。利用误差函数对模型进行求解,对不同机理控制下的中药释放过程进行了理论分析。

1 物理模型

中药最初是以直接扩散的形式传播的,它可用一般的扩散方程描述,在此我们不再加以讨论。这里,我们主要研究中药释放系统与释放复合介质接触后间接缓慢释放的过程。随着释放复合介质的逐渐渗入,中药吸水溶胀在凝胶层内部形成清晰的界面,同时中药逐渐溶解,通过凝胶层释放出来。在这个过程中,中药与释放复合介质移动

收稿日期:2007-09-06
基金项目:南通大学校级自然科学基金(05Z007)
作者简介:张建国(1957-),男,江苏南通人,工程师,主要研究方向为生物物理、生物数学、医学。

万方数据

速率的相对大小是控制中药释放的主要因素。事实上,缓慢释放在中药释放过程中起决定性的作用(如图 1),如果界面的移动速率大于中药通过凝胶层的速率,那么中药的移动在整个过程中起决定作用;如果中药通过凝胶层的速率大于界面的移动速率,那么界面层的移动在整个过程中起决定作用;如果中药通过凝胶层的速率和界面的移动速率相等时,那么两者共同发挥作用。

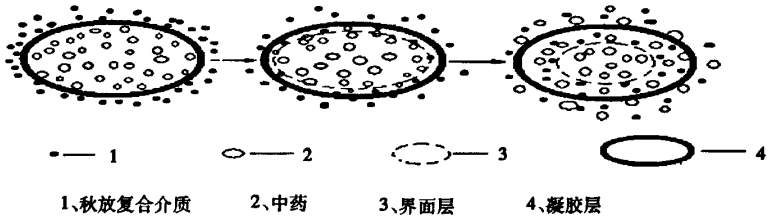


图 1 被包裹中药遇到释放复合介质时的释放

Fig. 1 The release of macromoleculars of the tranditional Chinese medicine when they meet with the release compound medium

下面对这几种情况进行具体分析。

1.1 中药非累积释放

被包裹的中药遇到释放复合介质时,释放复合介质通过凝胶层的速度比较快,考虑到界面的移动速率大于中药通过凝胶层的速率,此时中药的移动在整个过程中起决定作用,应用 Fick 扩散定律可以得到如下的中药释放模型[9]:

$$\text{当 } u(x) < x < s_0, t < t_1 \text{ 时}, \frac{\partial c}{\partial t} = D\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (1)$$

由边界条件:$c[u(t),t] = c_s$, $c[s_0,t] = 0$, $[x, 0] = c_0$, $u[t=0] = s_0$ 决定

$$D\frac{\partial^2 c}{\partial x^2}\Big|_{x=u(t)} = (c_0 - c_s)\frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}t} \quad (2)$$

其中:c 为浓度;D 为释放系数;s_0 凝胶层的厚度;c_s 为释放复合介质中的溶解度;c_0 为初始时中药系统质量;t 为释放复合介质通过凝胶层时间,t_1 为初始释放时间;x 为位置;$x=0$ 为封闭端;$x = s_0$ 为渗入端,m 为质量;随着释放复合介质的渗入,溶胀界面将看作可运动的边界,用 $u(t)$ 表示。

1.2 中药累积释放

在释放复合介质进入凝胶层以后,中药被释放复合介质溶解,中药的移动速度加快。此时考虑到释放复合介质的移动速率小于中药的移动速率,释放复合介质的移动过程在中药累积质量释放过程中发挥重要作用。在可动边界处中药的浓度不能维持溶解度水平,因此描述中药释放的方程不再与第一种情况相同,可以表示为:

$$\text{当 } 0 < x < s_0 \text{ 且 } t_1 < t < t_f \text{ 时}, \frac{\partial c}{\partial t} = D\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (3)$$

由边界条件:$c[x, t] = c_1$, $c[s_0,t] = 0$, $\frac{\partial c}{\partial x}\Big|_{x=0}$,决定

$$D\frac{\partial c}{\partial x} = (c_0 - c)\frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}t} \quad (4)$$

对释放复合介质来说,随着它的渗入,中药将会松弛膨胀,从而诱导出应力,使中药状态发生改变,所以在这个过程中既有释放又有中药黏弹性改变引起中药力学状态的变化。因此,我们采用释放复合介质渗透模型即释放方程与反映应力和应变关系的弹性体方程相耦合的模型。

$$\frac{\partial A}{\partial t}\left[D(A)\frac{\partial A}{\partial x} + E(A)\frac{\partial \delta}{\partial x}\right], \frac{\partial \delta}{\partial t} + B\delta = \eta A + u\frac{\partial A}{\partial t}。\text{当 } x = s_0 \text{ 时}, A(s_0,t) = A_s \quad (5)$$

$$\text{当 } x = u(t) \text{ 时}, -\left[D(A)\frac{\partial A}{\partial x} + E(A)\frac{\partial \delta}{\partial x}\right] = (A+K)\frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}t}。\text{当 } x = u(t) \text{ 时}, \frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}t} = -K_1(A_0 - A^*)$$

$$\text{当 } t = 0 \text{ 时}, u(0) = s_0 \text{ 当 } t = 0 \text{ 时}, A(x,0) = \delta(x,0) = 0 \quad (6)$$

其中,t_f 为累积质量释放时间;δ 为形变界面函数;η、u 为界面移动的物性参数;A 为释放复合介质的浓度;β为松弛因子;$D(A)$为释放系数;$E(A)$为弹性模量;A_s 为释放复合介质在凝胶层和中药中的溶解度;A_0 为系统外纯中药介质的浓度;A^* 为临界浓度;K、K_1 为常数。此处$D(A)$、$E(A)$、β、η、u 将看作分段函数,在计算时当作常数来处理。

万方数据

2 模型的求解

为了解决1.1和1.2所述的这类问题,引入约化变量,特征松弛时间为 $T_{relax}=\frac{1}{\beta}$,特征释放时间表示为 $T_{dif}=\frac{s_0^2}{D}$,释放系数表示为 $D=D(\beta s^2)$。其它约化变量表示为:

$$X=\frac{x}{s_0};\quad U=\frac{u}{s_0};\quad C=\frac{c}{c_s};$$

$$T=\frac{DtA_s}{s_0^2A_0};\quad M=\frac{m}{c_0s_0};\quad s=\frac{\delta\eta E}{uDA_s}$$

2.1 中药非累积释放求解

对1.1中界面的移动速率大于中药通过凝胶层的速率,中药的释放在整个过程中起决定作用,方程(1)和(2)的结果可表示为:

$$C(X,T)=\frac{1}{\mathrm{erf}(\lambda)}\mathrm{erf}\left(\frac{1-X}{2\sqrt{T}}\right),\text{当 } T<T_1 \text{ 时},\lambda=\frac{1-U}{2\sqrt{T}},\ \lambda\mathrm{erf}(\lambda^2)\mathrm{erf}(\lambda)=\frac{1}{\pi(C_0-1)} \tag{7}$$

释放位置 $U(T)$ 和释放速度用约化变量表示为:$U(T)=1-2\lambda\sqrt{T},\frac{dU}{dT}=-\frac{\lambda}{\sqrt{T}}$ (8)

当 $T<T_1$ 时,由(7)给出浓度分布情况。这里的 T_1 是界面层 U 不移动。在初始位置 $X=0$ 时的最后时间,可从(8)得:$T_1=\frac{1}{4\lambda^2}$ 当中药位置 x 在 $u<x<s_0$、中药浓度为 $c_0(s_0-u)$ 和时间为 t 时,中药质量 m 根据约化变量定义可表示为:

$$M(T)=(1-U)-\frac{1}{C_0}\int_u^1 C(X,T)\mathrm{d}X \tag{9}$$

将(7)和(8)代入(9)式得到:当 $T<T_1$ 时,

$$M(T)=\frac{2\sqrt{T}[\alpha\exp(\lambda^2)+\lambda\sqrt{\pi}\exp(\lambda^2)\mathrm{erf}(\lambda)-\alpha]}{(1+\alpha)\sqrt{\pi}\exp(\lambda^2)\mathrm{erf}(\lambda)} \tag{10}$$

当 $C_0=\frac{c_0}{c_s}$ 和 $\alpha=\frac{1}{C_0-1}$ 时,释放率可表示为:

$$\frac{dM}{dT}=\frac{[\alpha\exp(\lambda^2)+\lambda\sqrt{\pi}\exp(\lambda^2)\mathrm{erf}(\lambda)-\alpha]}{\sqrt{T}(1+\alpha)\sqrt{\pi}\exp(\lambda^2)\mathrm{erf}(\lambda)} \tag{11}$$

2.2 中药累积释放求解

对1.2中释放复合介质的移动速率小于中药的移动速率,释放复合介质的移动过程在中药累积质量释放过程中将发挥重要作用。方程(5)和(6)式的结果可表示为:

$$A(X,T)=\sum_{n=1}^{\infty}B_n\exp\left\{-\left[(2n-1)\frac{\pi}{2}\right]^2T\right\}\cos\left[(2n-1)\frac{\pi}{2}\right]X \tag{12}$$

这里,

$$B_n=\frac{2\exp\left\{\left[(2n-1)\frac{\pi}{2}\right]^2T_1\right\}}{\mathrm{erf}(\lambda)}\int_0^1\mathrm{erf}\left(\frac{1-X}{2\sqrt{T_1}}\right)\cos(2n-1)\frac{\pi X}{2}\mathrm{d}X$$

累积质量释放 m 根据约化变量定义可表示为:$M(T)=1-\frac{1}{C_0}\int_0^1 C(X,T)\mathrm{d}X$ (13)

将(12)代入(13)得到:当 $T>T_1$ 时,

$$M(T)=1-\frac{1}{C_0}\sum_{n=1}^{\infty}\frac{B_n}{(2n-1)\frac{\pi}{2}}\exp\left\{-\left[(2n-1)\frac{\pi}{2}\right]^2T\right\}\sin(2n-1)\frac{\pi}{2} \tag{14}$$

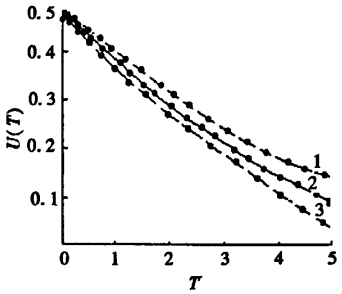
累积质量释放速率可表示为:

$$\frac{dM}{dT}=\frac{1}{C_0}\sum_{n=1}^{\infty}(2n-1)\frac{\pi}{2}B_n\exp\left\{-\left[(2n-1)\frac{\pi}{2}\right]^2T\right\}\sin(2n-1)\frac{\pi}{2} \tag{15}$$

3 结果与讨论

由(11)和(15)式可以看出,由于中药释放控制机理与释放规律不同。当释放过程由中药移动所控制时,由于释放复合介质渗入凝胶层的松动孔隙度逐渐增大,中药缓慢地释放。当释放过程由释放复合介质移动所控制时,由于释放复合介质逐渐渗入中药被溶解,使得释放复合介质的进一步渗入导致中药的结构松弛而释放。当释放系数 $D\gg1$ 时,中药特征松弛时间大于释放复合介质的特征释放时间,松弛在释放复合介质的移动过程中起决定作用。如果释放复合介质的移动速度近似为常数,释放复合介质的移动规律不完全遵循 *Fick* 扩散定律。当释放系数 $D\ll1$ 时,释放在复合介质的移动过程中发挥决定作用,呈现出释放运动规律。当释放系数 $D=1$ 时,两者共同发挥作用。根据式(8)图2给出了溶胀界面(释放位置)与时间 T 的关系曲线。这里,对不同 D 值时,释放复合介质的移动随时间变化的曲线。从中可以看出随着 D 从小到大,曲线逐渐变直,

万方数据



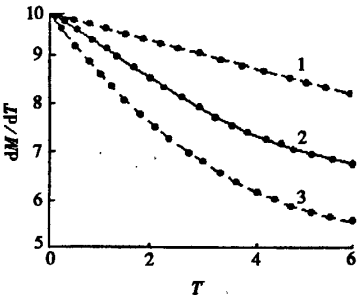
当释放系数 D 分别 1、$D=0.2$,2、$D=1$,3、$D=4$

图 2 溶胀界面 U 与时间 $T=\frac{DtA_t}{s_0^2A_0}$ 的曲线

Fig. 2 The position U of the interface layer as a function of time

呈现出由释放控制到松弛控制的规律。

对中药来说,当界面数小于 1 时,释放复合介质的移动在整个过程中发挥作用。当释放系数 $D \gg 1$ 时,为松弛控制,释放复合介质的移动近似等于恒速运动,中药释放也明显偏离扩散机理。结合(15)公式可知,此时中药的释放速度近似等于恒速释放,中药释放速度与释放复合介质移动几乎成正比。当释放系数 $D \ll 1$ 时,释放复合介质的移动速度为释放控制。当释放系数 $D=1$ 时,两者共同发挥作用。根据式(15)图3为 $\frac{A_t}{s_0^2A_0}=1.258$,$D$ 取不同值时,中药释放速度与时间关系



当释放系数 D 分别 1、$D=0.2$,2、$D=1$,3、$D=4$

图 3 中药释放速度 $\frac{dM}{dT}$ 与时间 $T=\frac{DtA_t}{s_0^2A_0}$ 的曲线

Fig. 3 The release velocity of the tranditional Chinese medicine as a function of time

曲线,从图中可见,随着 D 的增大,曲线逐渐变直,呈现出由释放控制到松弛控制的变化规律。

通过上述间接缓慢释放释放过程 2.1 和 2.2 的研究,将计算结果列表如表 1。

表 1 约化时间和约化中药质量的关系表

Table 1 The relations between reduced time and the mass of the macromocular of the tranditional Chinese medicine

C_0	T_1	T_f	$\frac{T_1}{T_f}$	$M(T_1)$	$\frac{M(T_1)}{M(T_f)}\times\%$
1.1	0.158 2	1.136 0	0.139 3	0.441 351	46.458 0
1.5	0.390 0	1.205 0	0.323 7	0.632 769	66.607 2
3.0	1.157 0	1.670 0	0.692 8	0.827 423	87.097 1
5.0	2.162 0	2.462 0	0.878 1	0.898 088	94.535 5
10.0	4.664 0	4.669 0	0.998 4	0.949 555	99.952 6

由表 1 可以说明,当中药浓度 C_0 增大时,中药的释放时间随之延长,中药的释放质量 M 也随着增大。当中药的浓度等于 10.0 时,中药的初始释放时间 T_1 与特征释放时间 Tf 基本相等,由(15)式可知,中药的释放质量几乎是恒速的,即恒速释放过程,同时中药质量释放很快达到最高点。如果中药的浓度超过 10.0,那么中药质量释放也不会超过 1。这样在体内就会形成中药残留,导致释放时间长剂量大,可能发生中药中毒。

4 结论

(1) 由于释放复合介质的渗入引起中药松弛膨胀,诱导出应力,使中药状态发生改变。因此在这个过程中,中药的释放既有释放又有中药黏弹性改变引起中药力学状态的变化。

(2) 在释放复合介质中,不同的机理决定了中药释放规律不同。当释放过程由中药移动控制时,中药的释放符合扩散规律为非累积释放过程。当释放过程由释放复合介质的移动所控制时,中药释放明显偏离扩散机理,它的释放速度与释放复合介质移动成正比。此时,当释放复合介质的移动为松弛控制时,中药的释放也为松弛控制,恒速释放规律呈现为累积释放过程。

参考文献:

[1] Peppas N A. Mathematical modeling of diffusion process in drug delivery polymeric systems[A]. Smolen V F, Ball L A. Controlled Drug Bioavailability[C]. New York: John Wiley and Sons, 1984: 203 - 237.

万方数据

[2] Verguaud J M. Controlled Drug Release of Oral Dosage Forms[M]. New York:Ellis Horwood,1993:21 - 390.
[3] Narasi mhan B, Peppas NA. The role of modeling studies in the development of future ontrolled release devices[A]. Park K. Controlled Drug Delivery[C]. Washington DC:ACS,1997:529 - 555.
[4] Brazel CS, Peppas NA. Modeling of drug release from swellable polymers[J]. Eur J Pharm Biopharm,2000,49(1):47 - 58.
[5] Kim SW, Bae YH, Okano T. Hydrogels: swelling, drug loading and release[J]. Pharm Res,1992,9(3):283 - 289.
[6] Xu H W,Ding P T,Zheng J M. Mechanism of non - diffusion controlled drug release from polymeric systems[J]. J Acta Pham Sinica,2000,35(9):710 - 714.
[7] Ritger P L,PeppasN A. A simple equation for description of solute release[J]. Ⅱ Fickian and anomalous release from swellable devices. J controlled Release,1987,5(1):37 - 41.
[8] Hariharan D,Peppas N A. Modeling of water transport and solute release in physiologically sensitive gels[J]. J controlled Release,1993,23(2):23 - 27.
[9] Crank J. The Mathematics of Diffusion[M]. 2nd Edition. Oxford:Clarendon Press,1975.

The Study of the Release of Traditional Chinese Medicine in a Human Body

ZHANG Jian-guo,ZHOU Ling
(School of Science, Nantong University, Jiangsu Nantong 226007,China)

Abstract:A physical model is established to investigate the dynamics of the indirect slow release of the traditional Chinese medicine in a human body, where the relaxation, expandation and the change of the mechanical states caused by the penetration of the release compound medium are considered. The results show that the relative magnitude of moving speed between the traditional Chinese medicine and release compound medium is a main factor to control the release of the traditional Chinese medicine.
Keywords:Release of traditional Chinese medicine; release controlling; relaxing diffusion; Viscoelastic stress

(上接第 54 页)

[4] LeEtta J. Marek,William C. Koskinen and Gail A. Bresnahan. LC/MS Analysis of Cyclohexanedione Oxime Herbicides in Water[J]. Agric. Food Chem,2000,48:2797 - 2801.
[5] SN0596 - 1996. 中华人民共和国行业标准. 出口粮谷中稀禾定残留量检验方法[S]. 北京:中国标准出版社,1996.

Measuring of the Remnant Sethoxydim in Vegetables and/or Fruits by HPLC Method

LI You-qin[1],CHEN Ming[1],CAO Qi-gang[2],LI Rong-lin[1]
(1. Institute of Food Safety, Jiangsu Academy of Agricultural Science,Jiangsu Nanjing 210000,China;
2. College of Chemical Engineering, Nanjing University of Science and Technology,Jiangsu Nanjing 210000,China)

Abstract:he remnant sethoxydim in vegetables and/or fruits were measured by in reverse high performance liquid chromatogram (HPLC) method. After distilled with different solvents, samples were separated and purified, and then an ultraviolet detector was chose to performance the quantitative analysis of sethoxydim. Under optimal conditions, the concentration of sethoxydim shows good liner response to the area of chromatogram peak in the range of 1.0 ~ 80 μg/mL with detecting limit of 0.1μg/mL, the standard deviation and aberrance coefficient of measurement are 0.64 and 1.66% respectively.
Keywords:sethoxydim; high performance liquid chromatogram (HPLC); vegetables and/or fruits

万方数据