

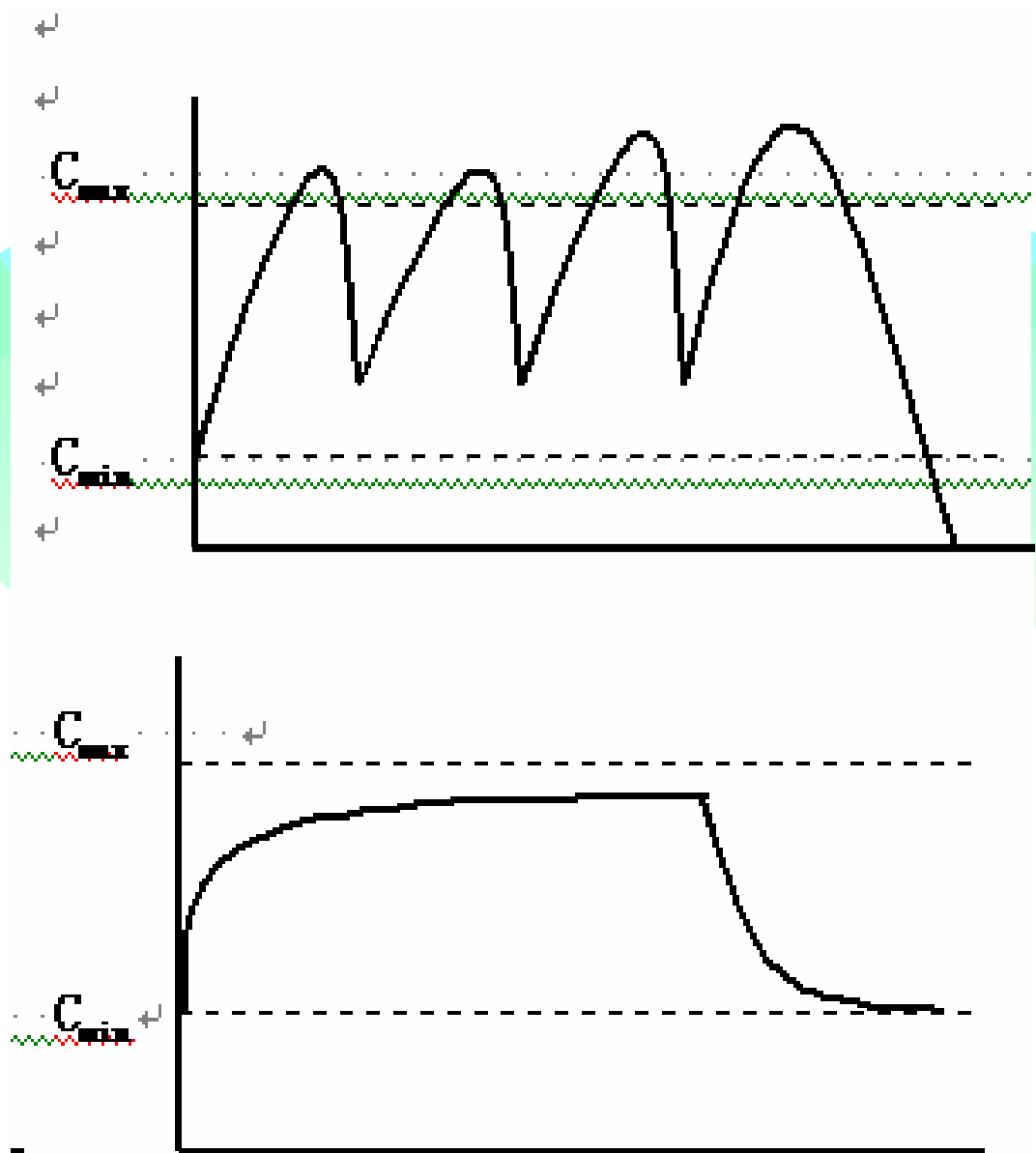
Xu Tw

膜控制释放

膜控制释放技术



控制释放给药方式



传统的周期性给药方式



控制释放体系分类

扩散控制系统：药物和基材进行物理结合,释放过程由药物在基材内的扩散速率控制。

化学控制系统：药物和基材间以化学键结合,通过聚合物侧基的水解、生物降解、或腐蚀速率控制药物的释放。

溶剂活化系统：通过溶剂的渗透或溶胀速率控制药物的释放。

功能性调控系统：药物的释放由一些外加信号如PH、离子强度、温度、磁铁、超声波和电磁辐射等控制。

扩散型控制体系的分类

	类 型	给药方式	备注
存 贮 器 型	微孔胶囊 大孔胶囊	透皮给药 或口腔给药	有速率控制膜
	中空纤维 超微孔三乙酰纤维素 多孔聚合物基材	透皮给药	无速率控制膜
混 合 药 膜 型	药物溶解于聚合物基材 药物分散于聚合物基材 药物与聚合物单体混合后交联	透皮给药	装填量大于溶解度 装填量小于溶解度
存 贮 混 合 型	在混合药膜表面涂层 在混合药膜表面交联 在混合药膜表面包膜	透皮给药	基材装填量大于溶解度 基材装填量小于溶解度

释放动力学研究水平

$$R_t = dQ_t/dt = D_m K_a C_a / L_m \quad 1$$

$$R_t = dQ_t/dt = \frac{D_m K_a}{L_m} C_0 \exp\left(-\frac{D_m K_a S}{L_m V} t\right) \quad 2$$

$$F_t = 1 - \exp\left(-\frac{2D_e S}{L_m V m} t\right) \quad 3$$

存储器型

Refs.: Baker, R. W, Lonsdale, H. K., 1974. Controlled release of biologically active agents, Plenum Press, New York, 15.; Nakano M. J Membr. Sci, 1979, 5:355-369; Farrell S and Sirkar K K.. J Membrane Sci, 1997, 130:265-274

释放动力学研究水平

$$Q_t = \sqrt{D_m C_s (2 C_d - C_s) t}$$

Higuchi T. J Pharm Sci ,1961, 50: 874-875

$$Q_t = \sqrt{D_a C_a \frac{e}{t} (2 C_d - e C_a) t}$$

Higuchi T. J Pharm Sci, 1963, 52: 1145-1149

$$Q_t = \sqrt{[2r_d e_d^a - (1 - e)C_s - e^a C_a][(1 - e)D_m C_s + D_a e^a C_a] t}$$

Xu T.W. et.al., Inter. J. Pharm. Sci., 1998, 170(2):139-149



混合药膜型
非稳态

$$Q_t = \frac{2C_a}{\operatorname{erf}(\mathbf{a})} \sqrt{\frac{D_a t}{p}}$$

Siegel R A, et al.
J. Controlled release,
1990, 14:153

$$\sqrt{p} \exp(\mathbf{a}^2) \operatorname{erf}(\mathbf{a}) = C_a / (C_d - C_a)$$

$$F_t = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{V_r \sin \mathbf{b}_n (1 - e^{-\mathbf{b}_n^2 t})}{\mathbf{b}_n (-V_r \mathbf{b}_n \sin \mathbf{b}_n + (V_r + K_a) \cos \mathbf{b}_n)}$$

$$V_r \mathbf{b}_n \cos \mathbf{b}_n + K_a \sin \mathbf{b}_n = 0$$

Xu T W, et.al.
Chin J. Chem. Eng.,
1996, 4(3):271-277

$$F_t = \frac{2V_r L_t C_s}{L_m C_d} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\cos \mathbf{b}_n (1 - e^{-\mathbf{b}_n^2 t})}{\mathbf{b}_n (V_r \mathbf{b}_n \cos \mathbf{b}_n + (V_r + K_a) \sin \mathbf{b}_n)}$$

$$V_r \mathbf{b}_n \sin \mathbf{b}_n - K_a \cos \mathbf{b}_n = 0$$

Xu T.W. et.al.,
Chin J Pharm Sci,
1999, 8(4), 207-211

存储混合型释放系统

- Flynn等:准稳态,涂层药膜;

J Pharm Sci, 1974, 63, 479-510

- Christensen等:稳态,不同的基材和介质浓度(基材浓度只与时间有关,与距离无关), $C_d < C_s$;

J.Pharm Pharmacol, 1980, 32, 580-582

- Lu等:准稳态,基材浓度与距离无关, $C_d < C_s$ 及 $C_d > C_s$;

J Controlled Release, 1992, 18, 171-178

- 作者:非稳态, $C_d < C_s$ 及 $C_d > C_s$, 基材涂层厚度比, 扩散系数比的影响。

INT J PHARM 2000,197, 23-34; PROG NAT SCI 2000,10 754-763;
PROG NAT SCI 2000,10 831-836; Chin J. Chem. Eng. ,1997,5(2):159-168



建模时考虑的参数

体系的几何因素，如膜厚、表面积、几何形状等；

膜材料和溶质的理化性质，如分配系数、扩散系数、溶解度等；

膜的结构和形态参数，如空隙率、曲折因子、膜内添加剂等；

环境介质的条件如性质，如无限渗阱、累积渗阱、有限渗阱等



影响混和药膜体系释放过程的因素

边界条件	装填量	搅拌条件	控制步骤	过程	几何形状
无限渗阱	溶解度以上	考虑边界层	膜相扩散	稳态	平板
有限渗阱			孔道扩散		球形
累积渗阱	溶解度以下	边界层忽略	膜-孔双扩散	非稳态	圆柱形

$$3 \times 2 \times 2 \times 3 \times 2 \times 3 = 216$$



在医药中的应用

给药途径	剂型	类别	药物
口服	片剂、散剂、膜剂	微囊、包衣、涂层孔道、亲水骨架	氯丙嗪、茶碱茶碱、吲哚美辛美沙芬等
透皮	膜剂	不溶或亲水凝胶骨架	氢化可的松、硝酸甘油、硝酸异山梨酯、东莨菪碱等
眼用	膜剂、涂层膜	蚀解性骨架、不溶性膜复合	氯霉素、利福平等
宫腔	膜剂、棒剂 T 或环型	蚀解性、不溶性骨架	催产素、孕激素、杀虫剂、抗生素黄体酮、甲地孕酮、左旋 18-甲基炔诺酮、 b 雌二醇等
植入	膜剂	不溶性、蚀解性骨架	5-氟尿嘧啶环磷酰胺



在农药中的应用

可防止农药挥发、分解、流失，延长药效，提高防治效果；

减少施药次数和施药量，省工、省时、省钱；

减少对农作物和哺乳动物的危害；

将农药对环境污染的程度降低到最大限度



农药缓释方式

微胶囊：是农药可控释放的主要剂型。微胶囊将农药或其他物质包裹在一个很薄的聚合物材料中，其大小一般在5-200 μm 中，囊壁仅几微米厚，农药可渗透释放。微胶囊化的方法，如界面聚合、原位聚合、相分离、融化分散、囊心交换等；

塑料层压：将农药与聚乙烯或聚氯乙烯混合压制成农用薄膜，覆盖在农作物上缓慢释放出农药，或将农药包封在塑料中，通过表面的微孔释放；

吸收混合：农药与化肥、黏土或其他无机物混合成粒；

种子包衣法：农药与化肥和某些水溶性聚合物包裹在种子上，逐渐释放；

高分子载体：通过活性基团使农药连接在高分子链上，如2, 4-二氯苯氧基醋酸通过酯键与乙烯基相连，达到控制释放目的。



在肥料工业中的应用

聚合物包膜：用高分子材料在化肥颗粒上包一层薄膜，这种膜有微孔以控制氧分的释放，聚合物可采用各种树脂、纤维素、塑料橡胶等；

无机物包膜：如用硫磺包裹尿素，先将尿素颗粒预热至 $65-70^{\circ}\text{C}$ ，移入转动罐内，加入熔融的硫磺，在粒肥表面即可形成一层硫磺薄膜；

肥料包裹肥料：这是最理想的控制方式，利用此法可获得多元复合肥，可同时供给农作物多种营养，而又不会引入其他聚合物或无机物载体破坏土壤的结构；

其他：化肥与其他化合物反应，制成性能更稳定的肥料，尿素中添加尿酶抑制剂抑制尿素的分解等。



其他应用

- w 如膜控释香料用于室内芳香、食品添加剂、化妆品等；
- w 防污涂料膜用于船舶防污；
- w 防鼠涂料膜用于保护飞机场、铁路、工厂等单位的计算机设备附属电缆等；
- w 气体控释技术。



控制释放技术的优先研究课题

恒速释放体系：速率屏障膜、设置膜内初始浓度分布、改变几何形状、涂层体系；

生物相容性好的高分子材料；

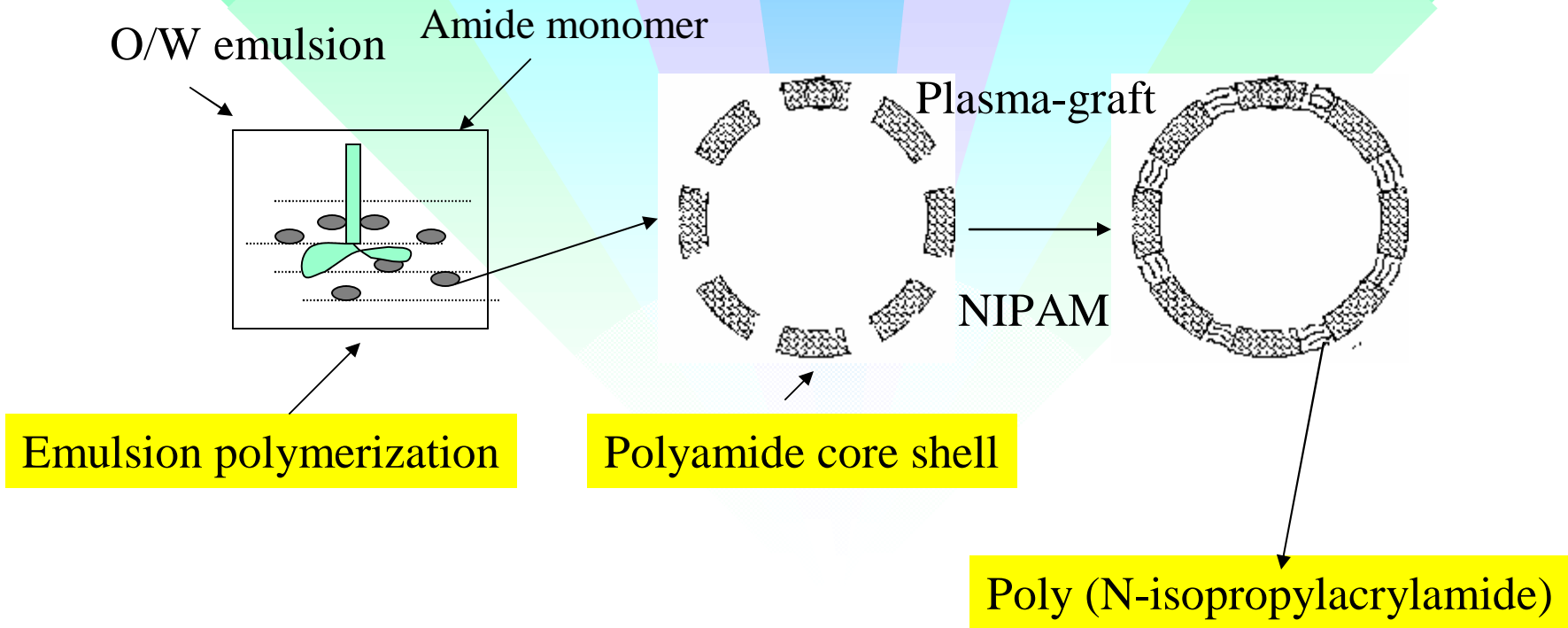
廉价的且易降解的载体；

离体释放和生体释放研究；

肥料包裹肥料、农药包裹农药或肥料包裹农药的体系；

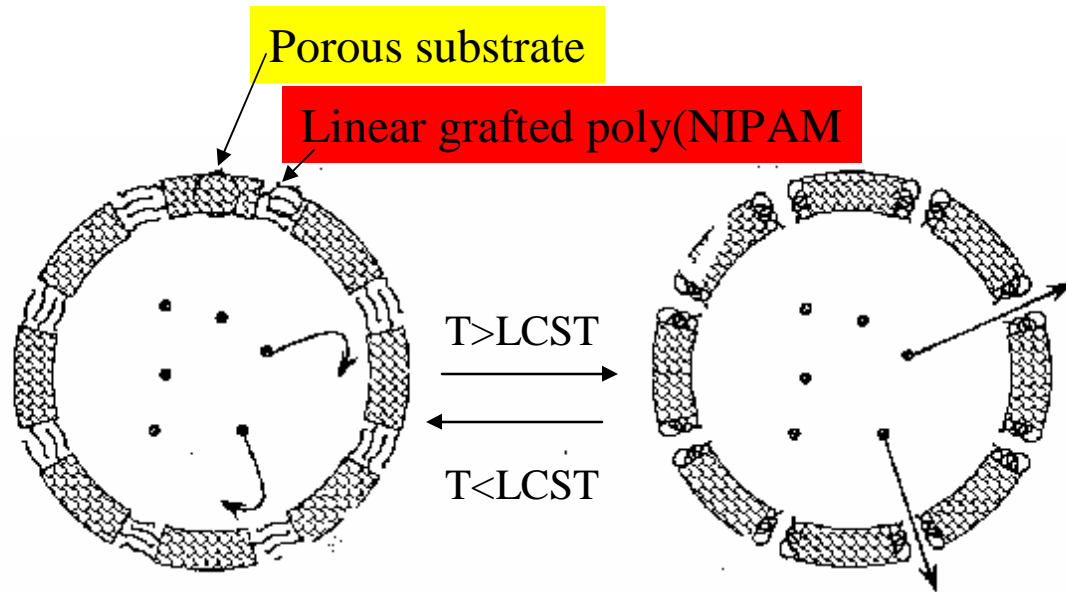
智能性高分子材料和智能释放体系。

A novel thermo-responsively controlled devices



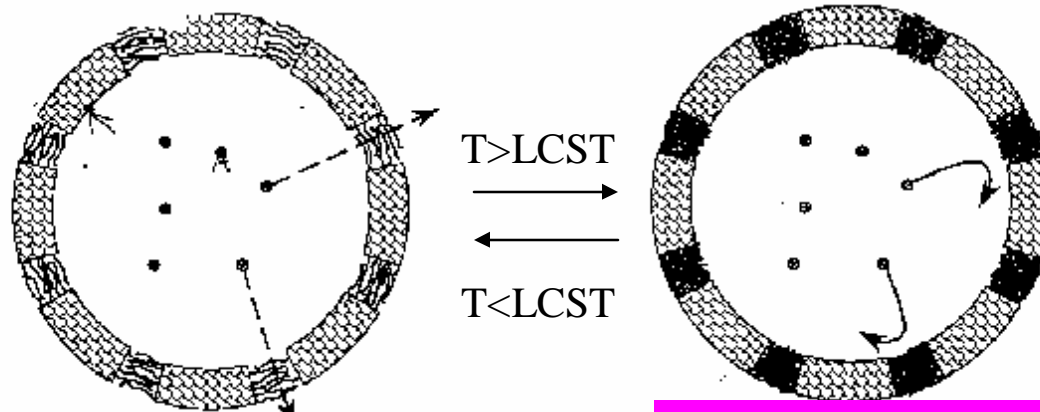


Low graft yield



Gates: Swollen

Gates: Shrunken

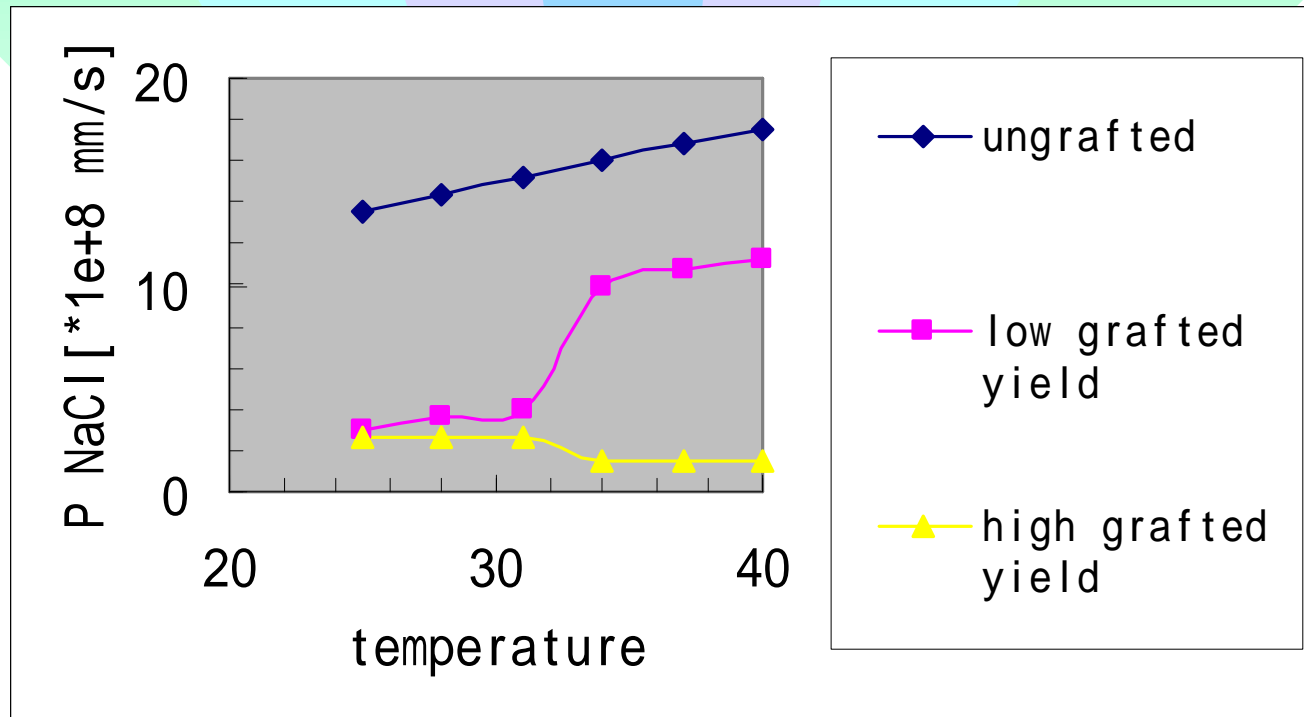


Gates: Hydrifilic

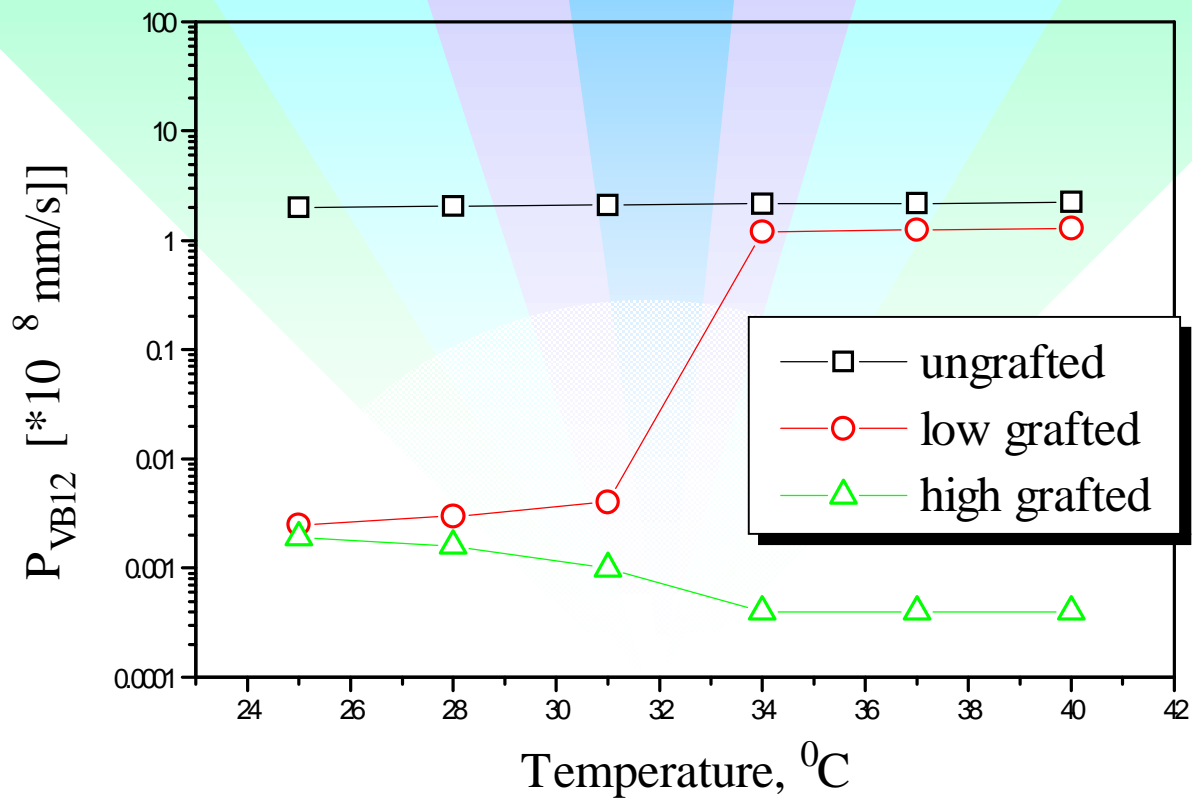
Gates: hydrophobic

High graft yield

Release of NaCl from PNIPAM-g-Microcapsules



Release of VB_{12} from PNIPAM-g-Microcapsules



Reversible thermo-responsive release characteristics

