

控制釋放機制 Higuchi 模型中移動 邊界層問題之探討

林松華

國立宜蘭大學化學工程與材料工程學系助理教授

摘要

近年來，由於人體可吸收之高分子材質以及長效型服劑系統在醫學上之重要性及其引進，使得藥物控制釋放之研究再度引起廣大的注意。在過去，雖然已有為數眾多之相關研究及其探討，其中包括實際之釋放系統和理論分析之模型，然而真正嚴謹、適當，而且完備之理論模型卻是極其有限，尤其是關於像是移動邊界層，有限週邊體積，有限界面阻力，以及有限藥劑溶解速度等等之較為複雜的控制釋放系統。在擬進行之研究中，吾人將著重理論分析於一般最為複雜而難以解決之移動邊界層問題之探討。鑑於過去在固定移動邊界層上常被引用之各種數值方法，其在物理意義上之合理性不足，故吾人採用 Landau 轉換及數值方法之運算，處理較簡單之 Higuchi 模型，並將所得結果與正確解析解做比較。此外，吾人並將檢驗和確定系統參數如擴散係數，劑服量等等對於藥物釋放之影響和效應。此研究所得之確定模型及其分析結果，可提供做為臨床上長效型服劑之釋放系統設計時的重要依據及參考。

關鍵詞：可吸收高分子，長效型服劑，移動邊界層

Moving Boundary Problem of Higuchi Model in Controlled Release Dose System

Sung-Hwa Lin

Assistant Professor Department of Chemical and Material Engineering,
National Ilan University

Abstract

The controlled release of the dose in a polymer matrix catches great attention again in recent years for the introduction of the resorbable polymer material and the long-term dosage systems. Although there are numerous applicable controlled release systems and theoretical discussion found in the literature, the rigorous and complete investigations are limited, especially for the more complex systems concerning the moving boundary problem, the finite circumstance volume, the finite interfacial resistance, and the finite dose's dissolution rate, etc. In the present stage, the study is aimed at the moving boundary problem, which is usually the knottiest encountered in controlled release. In view of the invalidity of fixing moving boundary methods adopted in previous study, we suggest a method combining Landau transform and numerical method. Through solving the simple Higuchi's model and comparison with the exact analytical solution, we examine the applicability of the present approach. In addition, the effects of systematic parameters, such as diffusivity, time, dose loading, etc., on the release rate of dose will also be inspected and confirmed. The theoretical model and the results derived from the study could be the important consultations for the design of the long-term dosage systems.

Key words: resorbable polymer, long-term dosage, moving boundary

一、前言

人體可以吸收之高分子材料的應用及其發展，在醫學和商業市場上可以說是無可限量。然而實際上，其真正的應用例子至今卻仍然是屈指可數。以可吸收高分子材質應用之發展階段而言，在早期開始，主要是以聚酯類高分子在外科手術縫合線上的應用最為廣泛。而在中期階段，則以整形外科上固定用植入物的應用為主。而在近年來，則由於長效型服劑在治療癌症上的應用，如前列腺癌，乳癌，子宮纖維癌等等，和市場上避孕藥之廣泛應用，而使得可吸收之高分子材質在學術上和醫藥市場再度引起高度的重視。

由於適當的控制釋放機制，使得長效型服劑可以應用在許多臨床醫學上的長期治療。在醫療上，長效型服劑不僅可以達到連續而不間斷的治療效果，而且更重要的，是可以讓患者免去承擔每日數次的藥物注射之痛苦和壓力。關於控制釋放機制，在過去文獻中已有為數眾多的研究以及探討，包括實際的釋放系統和理論分析模型[1-16]，然而對於複雜的釋放系統而言，像是包含移動邊界層，有限週邊體積，有限界面阻力，有限藥劑溶解速度等等問題的系統，一個適當，而且完整的理論模型仍然迫切需要被發展出來。而在這其中，由於釋放過程中高分子基質之溶解，或是藥物飽和層位置之改變，而引起之移動邊界層問題，在研究上一般來說困難度最高，且相關之數學或數值問題也最為複雜。而在過去文獻中已有許多相關研究及嘗試，基於本研究計劃之研究重點，特就過飽和，無限溶解速度，及無限週邊體積之平板狀藥物釋放系統，其數學模型與數值處理上之發展，分別敘述如下：

1-1. Higuchi 模型[1, 2]- Higuchi 模型如圖 1 所示， c_s 是高分子基質中藥劑之飽和濃度， c_u 是過飽和之未溶解藥劑濃度， $2L$ 是高分子基質之厚度， x_m 則是飽和濃度線，也就是邊界移動層。藥劑起始負載濃度為 $c_s + c_u$ 。假設藥劑之溶解時間和外部界面質傳之阻力可以忽略，且高分子基質外藥劑釋放之週邊(circumstance)目的地為一完美吸收系統(perfect sink)。所謂完美吸收系統乃指其系統本身之藥劑濃度可維持在一固定值。在不考慮外部界面質傳阻力之下，由於完美吸收系統之接觸，使得藥物系統在外部，也就是 $x = 0$ 和 $x = 2L$ 的地方，其藥劑濃

度亦保持在一另固定值。在 Higuchi 模型中，週邊完美吸收系統中之藥劑濃度假設為 0，所以在 $x = 0$ 和 $x = 2L$ 的地方，其藥劑濃度亦為 0。為了系統簡化和可解性之目的，Higuchi 假設在擴散層 $x = [0, x_m]$ 中其擴散機制為擬穩態(pseudo steady state)，所以在擴散層 $x = [0, x_m]$ 中其藥劑濃度之分布為一線性分布，且不受移動邊界層之影響。綜合以上之各假設，Higuchi 解得在兩個移動邊界層相互接觸之前，移動邊界層位置和時間變化之關係式如下：

$$x_m = 2\sqrt{\frac{Dtc_s}{c_s + 2c_u}} \quad (1)$$

其中 D 是藥劑在基質中之擴散係數，而 t 為時間。

1-2. Paul 和 McSpadden[5]- 針對 Higuchi 模型而言，如果屏除擬穩態之假設，事實上，其在數學上的正確解析解是可以導得的。基於質傳擴散和熱傳導在數學上之相似性，Paul 和 McSpadden[5]從熱傳導相變化凝溶問題之類比[17]解得其正確解析解為

$$x_m = \eta^* 2\sqrt{Dt} \quad (2)$$

其中 η^* 為方程式 $\sqrt{\pi}\eta^* \exp(\eta^{*2}) \operatorname{erf}(\eta^*) - c_s / c_u = 0$ 的根。

1-3. 數值解- 當藥劑系統更為複雜時，例如在 Higuchi 模型中多加考慮有限外部界面質傳阻力，則此時數值方法為解得其正確解之唯一途徑。關於數值方法在移動邊界問題上之應用，連續固定邊界法(method of series of fixed boundaries)已被廣泛使用在包括質傳擴散系統[9]和熱傳導系統[18, 19]上移動邊界層之處理。此方法在熱傳導系統上之應用受限極少，然而對於藥物控制釋放之系統而言，則由於移動邊界層之移動速率過快，而導致此方法之不適用性。連續固定邊界法在控制釋放系統上之適用性，可經由減小其數值運算中時間階梯(time step)之大小而提高，然而，此數值方法，在其物理意義上之合理性，還是存在著爭議。

在擬進行之研究計劃中，吾人將針對 Higuchi 模型提出一合理且可行之數值方法。透過 Landau 轉換(Landau

transformation)[20]，吾人可成功地固定系統中之移動邊界層。而經由具有物理意義之數值方法所計算之結果，和文獻中之正確解析解(即 Paul 和 McSpadden[5]所得之結果，式(2)比較，則可驗證本研究方法之正確性和其適用性。

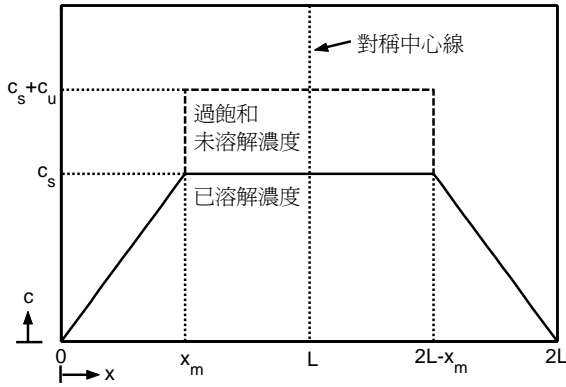


圖 1 Higuchi 模型示意圖。

二、理論分析

如圖 1 所示，吾人擬進行之研究中，所考量之系統為 Higuchi 模型。屏除 Higuchi 模型中之擬穩態假設，所以在擴散層 $x = [0, x_m]$ 中其藥劑濃度之分布為一非線性分布。基於幾何上之對稱性，吾人僅需考量系統 $x = [0, x_m]$ 範圍內之質傳問題。由 Fick 第二定律(Fick's second law)，藥劑在聚合物基質中之擴散行為可描述如下：

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (3)$$

其中 c 為 $x = [0, x_m]$ 中之藥劑濃度。上式相關之邊界條件如下：

$$c(0, t) = 0 \quad (4)$$

$$c = c_s, \quad x = x_m \quad (5)$$

移動邊界層 x_m 之時間依數性為

$$c_u \frac{dx_m}{dt} = D \frac{\partial c}{\partial x} \Big|_{x=x_m} \quad (6)$$

當 $t = 0$ 時， $x_m = 0$ 。方程式(3)到(6)可進一步簡化為無因次化之表示法：

$$\frac{\partial C}{\partial T} = \frac{\partial^2 C}{\partial X^2} \quad (7)$$

$$C(0, T) = 0 \quad (8)$$

$$C = 1, \quad X = X_m \quad (9)$$

$$C_u \frac{dX_m}{dT} = \frac{\partial C}{\partial X} \Big|_{X=X_m} \quad (10)$$

在以上各式中，各無因次項定義為 $C = c/c_s$ ， $C_u = c_u/c_s$ ， $T = Dt/L^2$ ， $X = x/L$ ，以及 $X_m = x_m/L$ 。

藉由 Landau 轉換(Landau transformation)，移動邊界層可被固定。假設 $\delta = X/X_m$ ，則 $C(X, T)$ 可轉換為 $C(\delta, X_m)$ ，而方程式(7)，(9)以及(10)則可分別改寫如下：

$$\frac{\partial C}{\partial X_m} = \frac{C_u}{X_m} \left(\frac{1}{\frac{\partial C}{\partial \delta} \Big|_{\delta=1}} \frac{\partial^2 C}{\partial \delta^2} + \frac{\delta}{C_u} \frac{\partial C}{\partial \delta} \right) \quad (11)$$

$$C(1, X_m) = 1 \quad (12)$$

$$\frac{dT}{dX_m} = \frac{C_u X_m}{\frac{\partial C}{\partial \delta} \Big|_{\delta=1}} \quad (13)$$

三、結果與討論

方程式(11)到(13)可藉由數值方法如有限差分法(finite difference method, FDM)解得。由於 Landau 轉換之利用，在應用數值方法計算時，會遇到之困難主要是在

時間 t 為 0 時會存在一奇異點(singular point)。故，在藥物釋放初期，吾人利用同樣系統在擬穩態下之解析解，來估計其初期時移動邊界層之位置及高分子基質中藥劑濃度之分布。在利用擬穩態下之解析解來估計初期時之解時，其估計時間所佔整個釋放時間比例漸小時，則數值解亦漸收斂；然而電腦計算所需時間則漸長。此外，在利用有限差分法計算其結果時，為兼顧其收斂性和計算

效率，在整個計算過程，吾人將 $\frac{C_u}{X_m} \frac{\partial C}{\partial \delta} \Big|_{\delta=1} \frac{\Delta X_m}{\Delta \delta^2}$ 之值

保持在 0.5。此值為有限差分法應用於拋物線型偏微分方程(parabolic partial differential equation)之計算時，在經驗上，其數值運算結果可穩定收斂之最大值[21, 22]。而此值越小時，其電腦計算時間則越長，所以此值選擇於 0.5。

在連續固定邊界法中，其移動邊界層之移動被分成若干等間距之固定點，而時間在兩相鄰固定點間之擴散問題的邊界，則由兩者中座標值較大之固定點取代。其間移動邊界層往前推移兩固定點間之距離所需擴散時間由方程式(6)來估計，然後移動邊界層跳至下一個固定點，並重復以上計算。此法適用於移動邊界層移動緩慢之系統，而經吾人檢驗，在本次研究之系統下，當藥物過飽和度低於大約 0.182 時，由於移動邊界層之移動速率過快，使得在第一個固定點時移動邊界層往前推移所需擴散時間，小於擴散方程式(3)中之時間階梯(time step)。在此情況下，移動邊界層無法被固定，所以

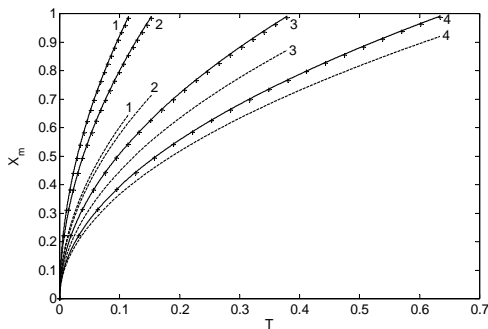


圖 2 不同 C_u 下 X_m 之時間變化。曲線 1， $C_u = 0.05$ ；曲線 2， $C_u = 0.1$ ；曲線 3， $C_u = 0.5$ ；曲線 4， $C_u = 1$ 。

連續固定邊界法也就無法適用。而為了檢驗本研究方法之可行性，特將系統在各種載入藥物過飽和度之下，其移動邊界層隨釋放時間之變化情形繪製於圖 2。在圖 2 中，*號表示正確解析解，亦即式(2)，實線表示本研究方法之結果，而虛線則表示擬穩態下之結果，亦即式(1)。由圖中可知本研究方法之適用性及其可行性。此外由圖 2，吾人檢驗在各種藥物過飽和度下，擬穩態之假設所造成之偏差，乃隨著過飽和度變小而漸趨增大。圖 3 顯示擬穩態假設下所得之結果，其對於正確結果之相對偏差之均方根值(RMSRD)隨著過飽和度改變而變化之關係。由圖 3 可知，若吾人欲將相對偏差之均方根值保持在 1% 以下，則載入之藥物其過飽和度必須在大約 8 以上。

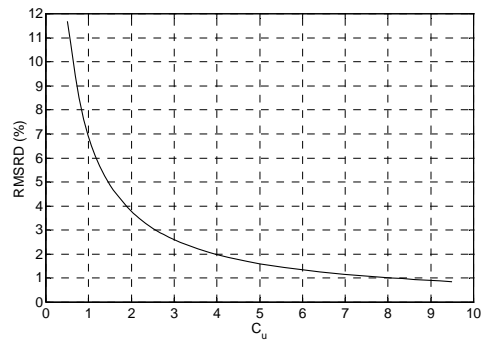


圖 3 擬穩態假設下所得之 RMSRD 隨 C_u 之變化圖。

四、結論

在本次研究中，吾人藉由理論模型，分析藥物在平板狀粒子中之控制釋放機制。利用 Landau 轉換，Higuchi 模型中之飽和濃度線，也就是移動邊界層，得以被固定，而其正確解則可由後續之數值計算而得。經由本次研究結果，吾人驗證得到以下重要結論：(1)當藥物過飽和度低於大約 0.182 以下時，由於移動邊界層之移動速率過快，而使得連續固定邊界法將無法適用。(2)當藥物過飽和度越低時，在擬穩態假設下所得之結果，也就是 Higuchi 所得之結果，其對於正確結果之偏差值也就越大。(3)若欲使在擬穩態假設下所得之結果，其對於正確結果之相對偏差之均方根值保持在 1% 以下，則載入之藥物之過飽和度必須維持在大約 8 以上。

參考文獻

- [1] Higuchi, T. (1961), "Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 50, pp. 874-875.
- [2] Higuchi, T. (1963), "Mechanism of sustained-action medication: Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 52, pp. 1145-1149.
- [3] Cobby, J., Mayersohn, M., and Walker, G. C. (1974), "Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tablets I: Theoretical", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 63, pp. 725-732.
- [4] Cobby, J., Mayersohn, M., and Walker, G. C. (1974), "Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tablets II: Experimental", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 63, pp. 732-737.
- [5] Paul, D. R. and McSpadden, S. K. (1976), "Diffusional release of a solute from a polymer matrix", *J. Membr. Sci.*, Vol. 1, pp. 33-48.
- [6] Brooke, D. and Washkuhn, R. J. (1977), "Zero-order drug delivery system: Theory and preliminary testing", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 159-162.
- [7] Lipper, R. A. and Higuchi, W. I. (1977), "Analysis of theoretical behavior of a proposed zero-order drug delivery system", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 163-164.
- [8] Cobby, J. (1978), "Mathematical models for the release of drugs from matrix tablets", *J. Biomed. Mater. Res.*, Vol. 12, pp. 627-634.
- [9] Lee, P. I. (1980), "Diffusional release of a solute from a polymeric matrix- Approximate analytical solutions", *J. Membr. Sci.*, Vol. 7, pp. 255-275.
- [10] Hsieh, D. S. T., Rhine, W. D., and Langer, R. (1983), "Zero-order controlled-release polymer matrices for micro- and Macromolecules", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 72, pp. 17-22.
- [11] Seki, T., Kawaguchi, T., Endoh, H., Ishikawa, K., Juni, K., and Nakano, M. (1990), "Controlled release of 3', 5' -diester prodrugs of 5-fluoro-2' -deoxyuridine from poly-l-lactic acid microspheres", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 79, pp. 985-987.
- [12] Hsu, J. P., Ting, C., and Lin, M. J. (1992), "A theoretical analysis of a new drug delivery system: A cylindrical device with a vertical opening on its surface", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 81, pp. 866-870.
- [13] Varelas, C. G., Dixon, D. G., and Steiner, C. A. (1995), "Zero-order release from biphasic polymer hydrogels", *J. Control. Release* Vol. 34, pp. 185-192.
- [14] Katzhendler, I., Hoffman, A., Goldberger, A., and Friedman, M. (1997), "Modeling of drug release from erodible tablets", *J. Pharm. Sci.* Vol. 86, pp. 110-115.
- [15] Bunge, A. L. (1998), "Release rates from topical formulations containing drugs in suspension", *J. Control. Release*, Vol. 52, pp. 141-148.
- [16] Costa, P. and Lobo, J. M. S. (2001), "Modeling and comparison of dissolution profiles", *Europ. J. Pharm. Sci.*, Vol. 13, pp. 123-133.
- [17] Carslaw, H. S. and Jaeger, J. C. (1959), *Conduction of heat in solids*, 2nd ed., Clarendon Press, Oxford.
- [18] Longwell, P. A. (1958), "A graphical method of solution of freezing problems", *AIChE J.*, Vol. 4, pp. 53-57.
- [19] Tao, L. C. (1967), "Generalized numerical solutions of freezing a saturated liquid in cylinders and spheres", *AIChE J.*, Vol. 13, pp. 165-169.
- [20] Landau, H. G. (1950), "Heat conduction in a melting solid", *Q. Appl. Math.*, Vol. 8, pp. 81-94.
- [21] Crank, J. (1992), *The mathematics of diffusion*, 2nd ed., Clarendon Press, Oxford.
- [22] Smith, G. D. (1965), *Numerical solution of partial differential equations*, Oxford University Press.