

• 医院药 学 •

Gompertz函数在药物释放研究中的应用

贵阳中医学院制剂教研室(贵阳, 550002) 林亚平

提要 基于生长动力学中的Gompertz函数, 本文导出了用于描述药物累积释放率 $F(t)$ 的Gompertz函数,

$$F(t) = 1 - e^{-(k_0/a)(e^{-at}-1)}$$

讨论了与累积释放率有关的该函数的若干性质, 并给出了应用实例。结果表明, Gompertz函数对处理释放数据具有令人满意的效果。本文还给出了利用该函数拟合药物释放数据的计算程序。

关键词 Gompertz函数; 药物累积释放率; 数据拟合; 计算程序。

到目前为止, 在药物释放研究中, 常用的数学方法仍然是一级动力学方法和Weibull函数方法。这两种方法均各有其不足, 一级动力学方法对释放机理的描述较为简单直观, 但即便是除去试验误差对观测数据的影响, 其拟合效果也常常较差; Weibull函数法尽管拟合效果通常较好, 但其中某些参数如形状参数的物理意义很难追寻, 以致影响对药物释放机理的进一步探讨。

为此, 通过对释放过程进行仔细分析, 基于肿瘤生长动力学中的Gompertz函数⁽¹⁾, 作者导出了用以描述药物累积释放率时间过程的Gompertz函数, 设计了数据处理的计算程序, 应用结果令人满意。

基 本 理 论

设 $F(t)$ (必要时简记为 F) 为药物在时刻 t 的累积释放率, 通常地,

$$0 \leq F(t) \leq 1; t \geq 0$$

则时刻 t 药物待释放率为 $1 - F(t)$ 。

假定药物仍按一级速率释放, 有微分方程组如下:

$$\frac{dF}{dt} = k(1 - F) \quad (1)$$

$$\frac{dk}{dt} = -ak \quad (2)$$

(1)式表明: 药物按一级速率释放, 释放速率与药物的待释放率成正比; (2)式则表明, (1)式中的 K 不再是一个常数, 而是一个与时间 t 有关的函数, 称 K 为释放速率时变参数; K 随时间而递减, 其衰减过程亦呈一级速率特征, $a > 0$, 称为释放速率时变参数的衰减常数。

由(2)可得

$$k = k_0 e^{-at} \quad (3)$$

其中, k_0 为 $t = 0$ 时的释放速率参数, 或称为初始释放速率常数, $k_0 > 0$ 。

将(3)代入(1), 并代入初始条件 $t = 0, F = 0$, 解得:

$$1 - F = e^{-(k_0/a)(e^{-at}-1)} \quad (4)$$

从而:

$$F = 1 - e^{-(k_0/a)(e^{-at}-1)} \quad (5)$$

(5)式即为描述累积释放率时间过程的Gompertz函数。

该函数具有以下性质:

一、对(5)式求一阶导数, 有:

$$\frac{dF}{dt} = k_0 e^{((k_0/a)e^{-at} - (k_0/a) - at)} > 0$$

$$t \geq 0$$

表明对于任意 $t_2 > t_1 > 0$, 恒有 $F(t_2) > F(t_1)$, 亦即 F 是 t 的严格单调增函数。

同时, 还有:

$$\begin{cases} t \rightarrow 0; & F \rightarrow 0 \\ t \rightarrow \infty; & F \rightarrow F_{\max} = 1 - e^{-k_0/a} \end{cases} \quad (6)$$

又, 当 k_0/a 足够大时, $F_{\max} \approx 1$ 。

这一性质说明, Gompertz 函数的趋势图与累积释放率的趋势图一致。

二、设累积释放率由 0 增至 F_r 时所需时间为 t_r , 则有:

$$t_r = -\frac{1}{a} \ln \left[1 + \frac{a}{k_0} \ln(1 - F_r) \right] \quad (7)$$

由此, 累积释放率到达 50% 及 63.2% 的所需时间为:

$$t_{50\%} = -\frac{1}{a} \ln \left(1 - 0.6931 \frac{a}{k_0} \right) \quad (8)$$

$$t_{63.2\%} = -\frac{1}{a} \ln \left(1 - 0.9997 \frac{a}{k_0} \right) \quad (9)$$

此外, 从 $F(t)$ 增至 $2F(t)$ 的释放倍增时间 t_d 为:

$$t_d = -t - \frac{1}{a} \ln \left[1 + \frac{a}{k_0} \cdot \ln(2e^{(k_0/a)(e^{-at}-1)} - 1) \right] \quad (10)$$

可见, 累积释放率在原有基础上增加一倍的时间 t_d 不是常数, 而是与时间有关的量。这与实际情况也是相符的。

三、当 $a \neq 0$ 且 t 足够小时, 由于 $e^{-at} \approx 1 - at$, 故(5)式可简化为:

$$F = 1 - e^{-k_0 t} \quad (11)$$

表明当 t 足够小时, 药物释放呈通常的一级速率过程特征, 但随着时间的增大, 释放逐渐偏离这种一级速率参数为恒定的过程。

对(11)式整理后取对数, 得:

$$\ln(1 - F) = -k_0 t \quad (12)$$

(12)式提供了一个利用释放初期数据估计 k_0 的依据。

与(6)式结合, 并由实测数据的 $F(t)$ 趋势图估计而得的 $F_{\max}$, 可利用下式进一步获得 a 的估计值:

$$a = \frac{-k_0}{\ln(1 - F_{\max})} \quad (13)$$

应 用

根据上述结果, 并利用计算机迭代技术, 作者用 BASIC 语言编写了累积释放率数据处理程序, 用该程序对 10 余组数据进行处理, 结果均令人满意。表 1 列出了其中 4 组的拟合情况, 表中 $\hat{F}_G(t)$ 栏是用 Gompertz 函数拟合的结果, $\hat{F}_W(t)$ 栏是用 Weibull 函数拟合的结果⁽²⁾。

讨 论

1. 药物释放是一个很复杂的过程。通常药物的累积释放量在初期呈较快的增长, 此后, 释放速率逐渐减小, 且时间越长, 这种减小越剧, 最后, 释放速率趋于零, 累积释放量趋于一个定值。作者认为, 释放速率的递减, 除了与待释放药量的递减有关外, 还与制剂释放能力的变化如扩散路程延长、扩散阻力增加以及释放介质的某些变化等有关。而后者可能正是 Weibull 函数尤其是一级动力学方法拟合效果不好的主要原因。将释放速率常数表为时间函数, 可反映除药量之外的其它各种因素变化对释放速率所致的影响。

2. 由于各种因素的影响, 制剂中药物的释放并非均为完全释放。对于这种情况, 具有 $t \rightarrow \infty, F \rightarrow 1$ 性质的一级动力学方法和 Weibull 函数是难以描述的, 反映在数据拟合上, 常常出现释放后期拟合值偏高的现象。Gompertz 函数克服了这一缺点, 可适用于完全释放和不完全释放的不同情况, 当然, 这需要实际测定延续足够的时间。

Tab.1 The results of simulation by Gompertz* and Weibull Function

Time		A			B			C			D		
(h)		F(t)	$\hat{F}_G(t)$	$\hat{F}_W(t)$	F(t)	$\hat{F}_G(t)$	$\hat{F}_W(t)$	F(t)	$\hat{F}_G(t)$	$\hat{F}_W(t)$	F(t)	$\hat{F}_G(t)$	$\hat{F}_W(t)$
2		4.81	4.02	4.76	5.13	4.21	4.90	4.87	4.21	4.91	23.81	20.95	29.86
4		7.49	7.69	8.08	8.03	8.05	8.32	8.58	8.08	8.49	30.97	35.69	39.63
6		10.19	11.06	10.94	9.66	11.55	11.28	10.12	11.65	11.63	41.84	46.35	46.22
8		12.53	14.15	13.52	10.73	14.76	13.94	12.29	14.94	14.47	58.35	54.25	51.23
10		15.84	16.98	15.90	17.85	17.70	16.40	18.38	17.99	17.11	58.69	60.22	55.27
12		19.13	19.60	18.12	21.33	20.40	18.69	21.46	20.82	19.57	68.88	64.81	58.63
16		22.41	24.23	22.17	24.25	25.18	22.87	25.63	25.87	24.08	73.39	71.26	64.00
20		29.65	28.19	25.82	29.99	29.25	26.64	30.83	30.24	28.15	75.27	75.41	68.18
24		32.94	31.60	29.16	33.80	32.74	30.08	36.65	34.03	31.86	78.43	78.20	71.51
36		40.98	39.33	37.77	41.74	40.59	38.92	40.43	42.82	41.39	80.68	82.50	78.64
48		45.61	44.49	44.83	48.37	45.80	46.15	50.10	48.87	49.13	81.38	84.17	83.25
60		48.16	48.03	50.78	48.56	49.34	52.21	52.58	53.15	55.56	85.35	84.89	86.49
72		48.56	50.51	55.87	49.88	51.81	57.37	58.28	56.25	60.99	85.49	85.20	88.87
120											86.46	85.46	94.20
Residual Square Sum			20.578	103.192		36.345	131.380		25.440	77.686		103.605	565.206
Fitting Value k_0			0.02103			0.02205			0.02193			0.12534	
a			0.02494			0.02534			0.02044			0.06499	
m				0.79			0.79			0.82			0.51
β				35.3297			34.4453			34.9498			4.0107
F_{max}			56.97	100		58.12	100		65.80	100		85.47	100
$t_{50\%}$			69.2	57.3		62.8	55.5		50.8	47.9		6.9	7.4
$t_{95.3\%}$				91.1			88.3		131.4	76.3		11.2	15.2

* The accurac E=1E-5

3. 由 Gompertz 函数的性质三, 作者按下述思想设计对实测数据的计算机拟合程序:

(1) 由释放初期的3~5对数据按(12)式进行最小二乘线性回归, 获得 k_0 的初步估计值, 再将 F_n 作为 $F_{\max}$ 的估计值代入(13)式, 得 a 的初步估计值。

(2) 上步所得 k_0 、 a 作为初始值, 按照 Gauss-Newton法⁽³⁾进行非线性最小二乘回归, 迭代计算进行到获得满足一定精度的近似最佳估计值为止。

该程序可用于 Sharp PC-1500机、IBM PC 机及其兼容机。其中, 拟合精度 E 可根据需要加以调整。

参 考 文 献

- [1] 周怀梧: 数理医药学. 上海科学技术出版社, 1983: 239~242
- [2] 杨基森等: 伤湿止痛橡皮膏中乌头碱体外释放的研究. 中成药 1989, 11(11): 2
- [3] 叶庆凯、王肇明: 优化与最优控制中的计算方法. 北京: 科学出版社, 1986: 79~80

The Use of Gompertz Function in the Research of Drug Release

Lin Yaping

(Department of Pharmaceutics, Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, 550002)

Abstract

Gompertz Function has been suggested for describing the relation between the accumulative release rate of drug and the time: $F(t) = 1 - e^{k_0/a(1 - e^{-at})}$

The properties of the function and several applied examples are discussed and given in the paper, and the results are satisfactory in the simulation of the release data. Also, a program to treat the release data by the function is listed in this paper.

Key words Gompertz Function, Accumulative release rate of drug, Data simulation, Computer program