

药物溶出度与时间关系的灰色系统模拟

吴 忠 (广东药学院药理学系, 广州 510224)

摘要 利用灰色系统理论建立了药物溶出度与时间关系的数学模型。计算是采用 BASIC 语言在 IBM-PC 机上实现的。结果表明, 用灰色模型拟合药物溶出度数据具有令人满意的效果。

关键词 药物溶出度 数据拟合 灰色模型

药物溶出度试验是制药工业必需的质量控制项目之一, 目前已成为评价制剂质量及生产工艺的一种手段。研究药物溶出度与时间关系的规律, 并用数学方程定量地加以表达, 无论在理论上还是实践上都有一定的意义。目前在药物溶出度研究中, 常用的数学方法仍是一级动力学方法和 Weibull 函数法。这两种方法均存在不足, 一级动力学方法对药物溶出机理的描述比较简单直观, 但拟合效果常常较差。Weibull 函数法是从统计学导出的, 其不足之处在于形状参数 m 和尺度参数 β 没有明确的物理意义。

药物溶出过程是一个复杂的过程。通常药物的溶出速度在初期较快, 随着时间的延长, 溶出速度逐渐减慢。其原因除与待溶出药量的逐渐减少有关外, 还与溶出过程的变化如扩散路程延长, 扩散阻力增加以及溶出介质的某些变化有关。由于各种因素的影响, 药物溶出度与时间的关系变得较复杂, 且具有一定的模糊性, 可将其视为一个灰色系统。所谓灰色系统就是既包含已知信息, 又包含未知信息的系统。研究灰色系统的目的, 就是要使系统白化, 即利用已知的信息, 去揭示未知的信息。笔者运用灰色系统建模方法, 对药物溶出度实验数据与

时间关系进行了定量化模拟,建立了拟合方程,获得了令人满意的拟合效果。

1 基本方法与步骤

设序列 $y_1, y_2, \dots, y_n$ 为时间 $t_1, t_2, \dots, t_n$ 时的药物累积溶出百分率实验数据。现利用这有限个实验数据,建立灰色模型,对药物溶出度与时间关系进行定量模拟。其基本步骤如下:

1.1 计算均值生成数据 z_t :

$$z_t = \frac{1}{2} (y_t + y_{t-1}), t = 2, 3, \dots, n$$

1.2 建立 y_t 的一阶线性微分方程:

$$\frac{dy_t}{dt} + ay_t = u$$

其中 a, u 为待求系数,可用最小二乘法求得:

$$a = \left[(1-n) \sum_{t=2}^n x_t \cdot z_t + \sum_{t=2}^n z_t \cdot \sum_{t=2}^n x_t \right] / D$$

$$u = \left(- \sum_{t=2}^n z_t \cdot \sum_{t=2}^n x_t \cdot z_t + \sum_{t=2}^n z_t^2 \cdot \sum_{t=2}^n x_t \right) / D$$

式中, $D = (n-1) \sum_{t=2}^n z_t^2 - \left(\sum_{t=2}^n z_t \right)^2$

$$x_t = y_t - y_{t-1}, t = 2, 3, \dots, n$$

1.3 建立灰色模型

微分方程 $\frac{dy_t}{dt} + ay_t = u$ 的解为 $y_t = \left(y_1 - \frac{u}{a} \right)$

$e^{-a(t-1)} + \frac{u}{a}$, y_t 就是我们所求的药物溶出度与时间关系的数学模型,称为灰色 GM(1, 1)模型。

2 应用

用灰色 GM(1, 1)模型对愈风宁心片溶出度实验数据^[1]与时间关系进行定量化模拟,结果列于表1和表2。

表1 愈风宁心片溶出度数据的灰色系统模拟方程

批号	模拟方程
A ₁	$y_t = 583.52e^{0.000598724t} - 593.36$
A ₂	$y_t = 49.34e^{0.004307583t} - 56.40$
A ₃	$y_t = -127.06e^{-0.0025427752t} + 116.09$
A ₄	$y_t = 156.79e^{0.001630275t} - 165.01$

从表2可以看出,灰色模型拟合的数据与实验数据差异极小,说明本法极为可靠。此外,笔者还对近年来各种文献报道的48种片剂、14种丸剂和12种胶囊共187批药物溶出度实验数据与时间关系进

表2 愈风宁心片累积溶出百分率实验数据与拟合数据的比较

批号	累积时间 (min)				
	50	70	90	110	130
A ₁	7.9 (7.88)	14.8 15.14	22.8 22.47	29.9 29.88	37.4 37.39)*
A ₂	4.8 (4.80)	19.3 10.30	16.4 16.31	22.8 22.85	30.0 29.98)*
A ₃	4.2 (4.20)	9.8 9.75	15.0 15.02	20.0 20.03	24.8 24.79)*
A ₄	5.1 (5.09)	10.9 10.73	16.5 16.56	22.5 22.58	28.8 28.79)*

*括号内的数据是灰色模型拟合的数据

行了定量化模拟,拟合数据与实验数据的平均相对误差为0.49%(最大相对误差为2.34%),表明药物的溶出度与时间的关系可用灰色 GM(1, 1)模型定量地描述。

3 讨论

3.1 灰色模型对数据容量和概率分布没有严格要求。它只要求较少的几个原始数据,并充分利用已知数据去寻找药物溶出度与时间关系的规律。从实例计算来看,模型的拟合效果较为满意。众所周知,药物溶出过程是一个很复杂的过程,影响药物溶出的因素有的已知,也有的尚未被人们确切知道。因此把药物溶出过程看作为一个灰色系统是合理的。而灰色模型是解决灰色系统问题的一种有效方法。这为利用灰色模型对药物溶出度与时间关系进行定量化模拟提供了理论依据。建立灰色模型时,要求实验数据是等时间间隔的。对于非等时间间隔的点,可用埃尔米特分段插值法^[2]对原始数据进行处理。

3.2 用灰色 GM(1, 1)模型求得的模拟方程在有意义的范围内是连续的,且方程具有可微性,可以确定任何时刻药物溶出的速度。这样,模拟方程为控制药物溶出的速度及了解药物溶出过程的性质提供了重要的依据。

3.3 由于影响药物溶出的因素很多,有的药物可能完全溶出,也有的药物不能完全溶出。对于后一种情况,Weibull 函数是难以描述的,反映在数据拟合上,常常出现溶出后期拟合值偏高的现象。而灰色 GM(1, 1)模型克服了这一缺点,可适用于完

全溶出和不完全溶出的情况, 值得推广应用。

参 考 文 献

- 1 冯莉. 愈风宁心片的溶出度考察. 中国医院药 学杂志, 1993, 13(6): 264.

- 2 宋学源, 张敬宝. 药物动力学的灰色建模 方法, 沈阳药学院学报, 1987, 4(1), 15.

收稿日期: 1994-09-14

Computer Simulation of Relationship between Release Rate of Drug and Time

Wu Zhong

(Department of Pharmacy Guangdong Medical and Pharmaceutical College,
Guangzhou 510224)

Abstract In this paper, the grey system theory was applied to set up mathematic model of relationship between release rate of drug and time. BASIC program was adopted in carrying out the calculation on IBM-PC computer. The results show that the application of grey model to simulation of the release data of drug is satisfactory.

Key words Release rate of drug Data simulation Computer program Grey model

(on page 3)