扩散控制型高分子药膜缓释体系的渗透现象*

徐铜文** 何炳林
(南开大学吸附分离功能高分子材料国家重点实验室,天津 300071)

摘要 把微观渗透理论的有关概念引入到药物释放过程,建立了修正的药物准稳态扩散模型,设计了两种不同性质的高分子药膜体系,即 5-氟尿嘧啶/乙烯-乙烯醇共聚物(5-Fu/EVAL)和氢化可的松/乙烯-乙烯醇共聚物(Hydro/EVAL)体系,并根据这两种体系的离体释放实验结果,计算了它们的渗透入口,据此可判别膜相扩散和孔道扩散的贡献.

关键词 控制释放 渗透理论 膜相扩散 孔道扩散 乙烯-乙烯醇共聚物

生物活性制剂通过多孔聚合物的扩散释放是通常获取缓释的重要方法. 当前一些学者就药物缓释问题作过综述[1,2],他们得出的观点是:(1) 由于药物的包埋在聚合物基材内部会产生一些随机的孔,它们构成了通向基材表面的网络系统,系统内的药物颗粒因能与释放介质相连而释放到介质中去,那些不能与网络系统相通的药物颗粒不被释放;(2) 释放过程为扩散控制;(3) 药物在基材内的扩散比在水溶液介质中要慢得多. 这些观点虽得到目前的药物准稳态扩散模型[3]及其精确解[4]的证实,但不能说明药物释放的微观过程. 我们的研究发现[1)],对于氢化可的松与乙烯-乙烯醇共聚物组成的体系(Hydro/EVAL)及高装填量时(约 >150 mg/cm^3)的氟尿嘧啶/乙烯-乙烯醇(5-Fu/EVAL)体系,与目前的准稳态扩散模型是不能吻合的. 人们对其他体系研究也表明[5],用当前孔道扩散模型计算出的曲折因子 τ 值高达 $10^2\sim10^5$,远大于其物理意义值,也不具有修正扩散行程的概念. 为此作者引入微观渗透理论的有关概念来解释这类问题. 我们的目的是用经典微观渗透理论的有关概念和结果来修正当前的药物准稳态扩散模型,并用 5-Fu/EVAL 和 Hydro/EVAL 两种缓释药膜体系的离体释放实验数据来说明其应用.

1 基本理论

渗透理论[6]最初用来描述非均相介质或多孔介质中的传递特性,后来在药物释放中得到了应用[7,8]. 在混合药膜体系中,药物和基材相对组成的变化,会改变其释放特性,并由此导

1996-10-04 收稿,1997-04-26 收修改稿
* 中国博士后基金资助项目
** 现地址:中国科学技术大学应用化学系,合肥 230026
1)徐铜文. 扩散控制型高分子药膜缓释机理的研究. 天津大学博士学位论文. 1995

致渗透现象的出现．当药物装填量低于某值时，药物微粒将被聚合物基材紧紧包裹而不能释放，这一极限值在渗透理论中称渗透入口(percolation threshold)；此值以上，药物质点至少可形成一个无限孔速(infinite cluster)即释放通道而释放出来．

药物质点形成无限孔束的机会与混合药膜的总孔隙率 ε 有关，它包括制膜时的固有孔隙率(即空气孔隙率)ε_i、固体药物的释放而产生的药物孔隙率 ε_d 及在制备药膜时，为改善其有关性能而加的一些添加剂而产生的孔隙率 ε_a，并非所有孔隙都参与孔道扩散的贡献，那些孤立的不在网络内的孔隙将不参加扩散的贡献．我们定义对扩散起贡献的孔隙率为有效空隙率 ε^a，则

$$\varepsilon^a = \varepsilon_i^a + \varepsilon_d^a + \varepsilon_a^a, \tag{1}$$

式中 $\varepsilon_i^a, \varepsilon_d^a, \varepsilon_a^a$ 分别对应于各自的有效孔隙率．本文的药膜无添加剂，$\varepsilon_a^a = 0$，而且一般来说，孔道扩散在装填量较大时才发生，故 ε_i 与 ε_d 相比较小，且空气空隙内并未充满药物颗粒，只是增加药物孔隙形成无限孔束的机会，可假定 $\varepsilon_i^a = \varepsilon_i$，故有

$$\varepsilon^a = \varepsilon_i + \varepsilon_d^a. \tag{2}$$

对于药物的稳态释放过程，若仅考虑有效孔道内的扩散，按照 Higuchi[9] 类似的方法可得修正的孔道扩散动力学方程

$$Q_t = \sqrt{D_B C_a [2\rho_d \varepsilon_d^a - (\varepsilon_d^a + \varepsilon_i) C_a] t}. \tag{3}$$

若再考虑膜相扩散的贡献，可得修正的膜相-孔道双扩散动力学方程为

$$Q_t = \sqrt{[2\rho_d \varepsilon_d^a - (1-\varepsilon) C_s - \varepsilon^a C_a][(1-\varepsilon) D_m C_s + D_B C_a] t}. \tag{4}$$

(3)、(4)式中，Q_t 为时间 t 时的累积释放量，ρ_d 为药物的密度，C_a，C_s 分别为药物在释放介质(水)、膜相中的饱和溶解度，D_m 为药物膜相中扩散系数，D_B 是依据 Fick 定律对所有扩散问题而定义的主体扩散系数((5)式)

$$J_B = -D_B \frac{dC}{dx}, \tag{5}$$

式中 J_B 为主体扩散通量，dC/dx 为浓度梯度．根据药物的孔道扩散模型和渗透理论，药物的主体扩散系数 D_B 与其在孔道内的有效扩散系数 D_e 和释放介质中的扩散系数 D_a 应有下述关系[7~9]：

$$D_B = D_e \varepsilon^a = \frac{D_a \varepsilon^a}{\tau^2}, \tag{6}$$

τ 为孔道内的曲折因子．

若按照类似复合导体的相对导电性[6]来定义药物的相对扩散性 D 为其在膜相中主题扩散系数与在水溶液中扩散系数的比值，即 $D = D_B/D_a$，则根据渗透理论可知对于规则的点阵下述比例定律(scaling law)存在

$$\begin{cases} D = \dfrac{D_B}{D_a} \propto (\varepsilon - \varepsilon_c)^{\mu}, & \varepsilon > \varepsilon_c, \\ D = \dfrac{D_B}{D_a} = 0, & \varepsilon \leqslant \varepsilon_c, \end{cases} \tag{7}$$

式中 μ 是通用常数，对于二维点阵 $\mu = 1.3$，三维点阵 $\mu = 2.0$[6]，ε_c 为临界孔隙律，即渗透网

络刚刚形成时的孔隙率,又称渗透入口.

上述模型中的有关参数 C_s, C_a, D_a D_m, ρ_d,等可通过独立实验求得,因此可根据一系列装填量药膜的体外释放实验数据求得两种情况时的 D_B, ε_d^a((3)、(4)式),再由比例定律可求出渗透入口 ε_c.

2 实验

2.1 实验材料与仪器

乙烯-乙烯醇共聚物(EVAL), VAL/E = 56/44(摩尔比),日本 Kuraray 公司产品;氢化可的松(Hydro)、5-氟尿嘧啶(5-Fu),生化试剂,上海十二制药厂生产,正丙醇为国产分析纯试剂;752 紫外分光光度计,上海第二分析仪器厂生产,SHZ-82 型水浴恒温振荡器,江苏太仓医疗器械厂生产.

2.2 药膜的制备

称取一定量的 EVAL 共聚物,放入三口烧瓶内,加入适量的混合溶剂(正丙醇:水 = 3:1).在水浴中加热到一定温度(70～80℃),同时用搅拌器搅拌,直到 EVAL 共聚物完全溶解且混合均匀后,加入适量的药物粉末,继续搅拌至混合均匀,在自制的膜室内将上述药物-共聚物混合液慢慢倾倒于水平玻璃板上,待溶剂自然挥发后,放入真空恒温箱内使溶剂全部除去,便制得了混合药膜.

2.3 体外释放动力学数据的采集

从制得的混合药膜上,取圆片称其重量,并测其厚度和直径,然后将圆片的背面和侧面用熔化的蜡涂层,固定在合适的玻璃管端,仅留一圆面在锥形瓶中进行释放,将药膜充分浸于瓶中水面之下,确保药膜与水接触良好,并排净膜/水界面间的气泡. 锥形瓶固定在(37 ± 1)℃的水浴恒温振荡器中,振荡频率 72～80 次/min. 每经一定时间间隔取样,用紫外分光光度计分析浓度(5-Fu 和氢化可的松的波长分别在 266 nm, 242 nm 处),同时将瓶中液体全部倾出,冲洗干净,吹干,换入相同体积,相同温度的蒸溜水,装上药膜继续释放.

2.4 SEM 观察与释放动力学模型参数的测定

使用 Hitachi X-650 扫描电子显微镜观察膜的断面结构. 溶质在水溶液中的扩散系数 D_a 用转盘法(Rotating disk method)[10]测定,实验在恒温 37℃ 和转速 170 r/min 以上的条件下进行. 孔隙率是按通常的方法测得药膜的体积、药物和基材的密度,后根据其组成可分别计算出空气、基材和药物的孔隙率. 模型中其他参数的测定参见文献[11],参数的测试结果见表 1 (其中 2 种体系的孔隙率分别见表 2 和表 3).

表 1 2 种药膜的有关特性参数

	5-氟尿嘧啶	氢化可的松
膜相中的溶解度, C_s/mg·mL^{-1}	7.814 9	6.581 1
水溶液中的溶解度, C_a/mg·mL^{-1}	12.992 8	0.302 9
膜相中的扩散系数, D_m/cm^2·s^{-1}	2.78×10^{-8}	1.71×10^{-12}
水溶液中的扩散系数, D_a/cm^2·s^{-1}	3.127×10^{-5}	3.84×10^{-6}
药物密度, ρ_d/g·mL^{-1}	1.730 9	0.915 0

3　结果与讨论

我们的研究发现，药物的释放过程与溶质在非均相介质中的渗透过程有一定的类似性，药物在聚合物中的扩散，有 2 个基本途径：(1) 直接通过聚合物的非晶区；(2) 通过聚合物内部的孔隙进行扩散. 2 种扩散机理对于不同的体系表现得轻重不同，就本文研究的 2 种体系来说，氢化可的松是亲脂性药物，分子量较大，在亲水性基材内扩散极慢，文献[12]表明，分子量＞300 的物质是不能通过 EVAL 膜相进行扩散的，为此本文认为氢化可的松(分子量 362.47)的扩散完全是孔道的贡献. 而 5-Fu 是小分子亲水性物质，其在膜相中的扩散也为我们所证实[11]，当装填量(C_d)较大时，释放分率增加较快，这种现象，我们认为是由于装填量较高，因药物释放后而产生的空隙率较高，孔道也参与了扩散的贡献，是膜相-孔道双扩散造成实验值的偏大，这有待于后面的计算结果所证实.

同渗透过程一样，药物通过孔道扩散也是有条件的，只有当基材膜内的孔隙率大于临界值 ε_c 时才能进行孔道扩散，其过程为含有药物的微孔被释放介质润湿，药物溶解在微孔内，靠浓度梯度进行扩散，因此药物能否释放出来的前提条件是含药物的微孔能否直接或间接地被释放介质润湿. 以 Hydro/EVAL 体系为例进行说明，根据断面的 SEM 图象(图 1)可知，当 C_d 较低时，仅可观察到分散的药物颗粒(图 1(a)中黑点)，随着装填量的增加，黑点增多，部分颗粒连结在一起(图 1(b))，但药物颗粒仍被聚合物基材包裹起来，并以海岛状分散于其中，这两种情况只是表面的药物颗粒与介质相连，内部的药物颗粒因不能与介质相通而不能释放出来；一旦装填量达到一定的值时，黑点增多增大(图 1(c))，相互连通并通向药膜的表面，这时内部的药物颗粒就能与释放介质相通而释放出来. 为更清楚地说明问题，把图 1(c)的药膜断面 SEM 图象放大 3 倍如图 2(a)，并依据此图示出药物颗粒分布情况(图 2(b))，显然这时已经形成了渗透网络，若把此药膜与介质接触，靠近表面的药物颗粒则首先溶解，产生一些充满介质的孔道(1～9)，药物通过这些孔道扩散而离开，水又进入与这些孔道相连的其他孔道，但并不是所有包含药物的孔均与外界相通的，象孔 10～15 因被隔离，其内部的药物而不被释放，药物的这部分装填量被认为是无效的，因此药物的释放量与药膜的有效装填量更密切相关. 这个

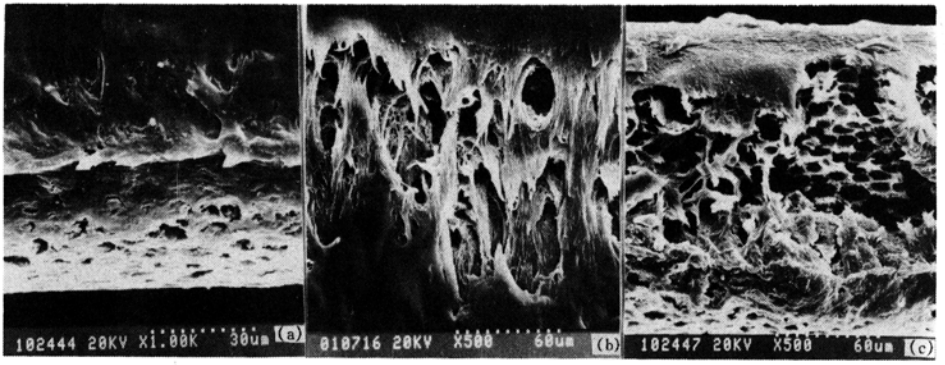

图 1　Hydro/EVAL 混合药膜体系的扫描电镜观察

装填量 C_d：(a)19.7 mg/cm^3，(b)35.5 mg/cm^3，(c)118.7 mg/cm^3

过程与人们起初观察到的渗透现象是极其相似的,因此完全可利用渗透过程的有关理论来描述药物的释放过程.

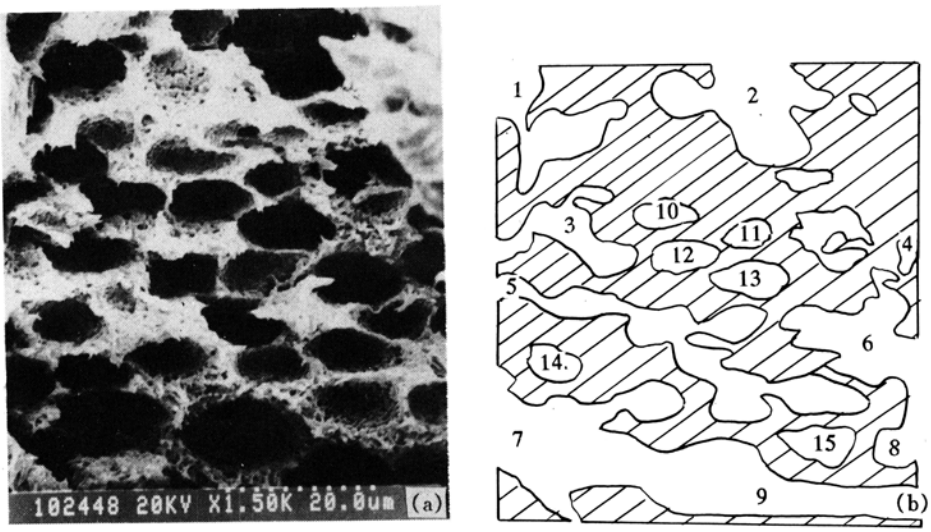

图 2 Hydro/EVAL 药膜体系的微观描述示意图

(a)放大的 SEM 图象(C_d = 118.7 mg/cm^3), (b)药物颗粒的微观分布

渗透理论之所以成为预测药物释放的强有力工具,是因为它把孔隙率与主体扩散系数用简单的比例定律关联起来((7)式),为验证此定律,对一系列不同装填量的 2 种药膜体系分别进行了体外释放实验,获得了累积释放量 Q_t 与 $t^{0.5}$关系曲线,从曲线中直线部分的斜率及拐点处 Q_t 值(相对于释放完毕),按照不同的宏观模型可计算 D_B, ε_d^a,进而求得其他渗透参数,下面分别对 2 种体系进讨论.

3.1 Hydro/EVAL 混合药物膜体系

对此体系,几种不同装填量药膜的释放曲线如图 3,将确定的模型参数代入(3)式,采用修正的孔道模型来计算 D_B, ε_d^a,结果见表 2.

表 2 不同装填量时,Hydro/EVAL 药膜体系的 ε_d^a, D_B, τ 计算值

C_d/mg·cm^{-3}	$\varepsilon_d\times10^3$	$\varepsilon_d^a\times10^3$	$D_B\times10^6$/cm^2·s^{-1}	D	τ	$\varepsilon\times10^3$
2.97	3.25	0.11	2.14×10^{-9}	0.56×10^{-9}	6 644.01	24.72
29.68	32.46	1.14	4.13×10^{-8}	1.05×10^{-8}	2 266.3	53.93
59.35	64.92	64.83	2.32×10^{-3}	6.05×10^{-4}	11.950	86.39
118.7	129.84	129.81	0.059 9	0.015 6	3.114	151.31
148.38	162.30	162.50	0.118 2	0.030 8	2.443	183.77
178.08	194.76	194.81	0.119 6	0.051 0	2.059	216.23
237.44	259.68	259.75	0.408 9	0.106 5	1.625	281.15
256.93	280.80	280.76	0.581 1	0.151 3	1.413	302.27
329.95	360.60	360.63	0.895 8	0.233 3	1.280	382.07
384.39	420.10	420.06	1.221 5	0.318 1	1.178	441.57
429.93	469.87	469.93	1.632 4	0.425 1	1.075	491.34
457.14	499.61	500.03	1.930 3	0.502 7	1.018	521.08

由表 2 可以很清楚地看出,药膜内的 Hydro 在实验时间内基本释放完全,当 ε_d 较小时, $\varepsilon_d^a < \varepsilon_d$, ε_d 较大时, $\varepsilon_d^a \approx \varepsilon_d$,这说明装填量较低时,很多孔因不能形成渗透网络而成为无效孔,

这也由上面的 SEM 图象所证实. 为求得临界值 ε_c, 根据(7)式得

$$D = m(\varepsilon - \varepsilon_c)^{\mu}, \tag{8}$$

式中 m 是比例常数, μ 是通用常数, Pandey 等[13]对简单点阵计算求得 $\mu = 2.0 \pm 0.2$, Harris[14]根据大量文献估计 μ 为 1.8 ± 0.15, 本文假设 $\mu = 2.0$, 以 $\sqrt{D}$ 对 ε 进行线性回归(图 4), 得斜率 $\sqrt{m} = 1.55 \pm 0.005$, 截距 $\sqrt{m}\varepsilon_c = 0.109 \pm 0.005$, 于是 $m = 2.4 \pm 0.01$, $\varepsilon_c = 0.070\ 5 \pm 0.005$. 此时 $\varepsilon_d^a = \varepsilon_c - \varepsilon_i = 0.049$, 即 $C_d = 44.835\ mg/cm^3$, 这说明当 $C_d > 44.835\ mg/cm^3$ 时, 释放规律服从孔道扩散, 在此装填量以下, 除表面的药物释放外, 膜内的药物不能释放, 因此释放时间短, 释放量少.

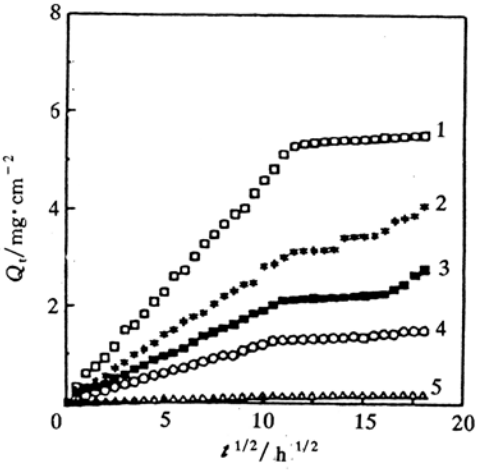

图 3　不同装填量的 Hydro/EVAL 药膜的释放动力学曲线

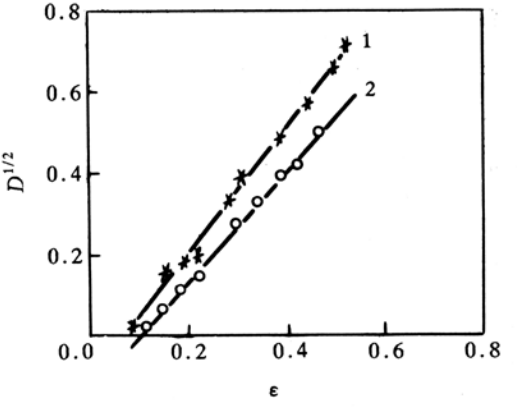

图 4　2 种混合药膜的 $\sqrt{D}$ 值对孔隙率的线性回归
1——Hydro/EVAL 体系, 2——5 Fu/EVAL 体系

临界孔隙率与孔道在聚合物内分布方式或孔的结构有密切关系, 通常用坐标数 z(即渗透网络中某点与其他点相连的数目)表示这种关系. z 与 ε_c 是一一对应的, z 越大, ε_c 越小, 有限孔束越易形成网络系统, 根据文献[6,7,13~15]的数据, 汇出了三维点阵中, z 与 ε_c 的关系(图 5), 根据曲线形状用下列经验式进行回归

$$\varepsilon_c = \frac{1}{1 + \lambda_z}, \tag{9}$$

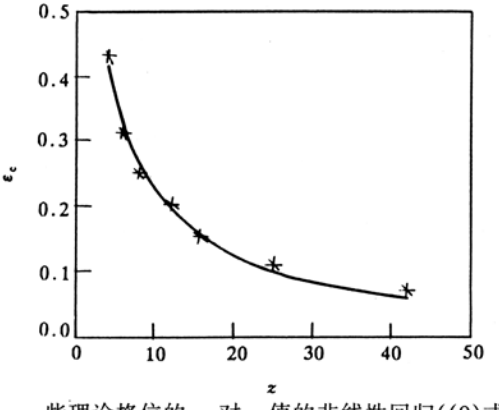

图 5　一些理论格位的 ε_c 对 z 值的非线性回归((9)式)

λ 是回归参数, 回归值为 0.356 ± 0.005, 将 $\varepsilon_c = 0.070\ 5$ 代入得 $z = 37.035$, 与其他格位[15]. 如 Cubic($z = 6$), Tetrakaidecahedra ($z = 14$), Voronoi($z = 15.5$)等相比, 本文有较大的 z 值, 表明氢化可的松粒子在 EVAL 内可能具有某种十分复杂的分布.

孔道扩散的另一重要参数是曲折因子 τ, τ 是 Higuchi[9]针对孔道扩散机理提出并用来修

正药物在孔道中扩散的行程,指出当孔道为直线时,$\tau=1$;在圆球堆积的体系中,$\tau=3$;然而,对许多其他体系的研究表明[6],τ 高达 $10^2\sim10^5$,显然此时 τ 已不具有修正扩散行程的概念.由(6)式可得本文 τ 的计算式为

$$\tau=\sqrt{\frac{\varepsilon^a}{D}}. \tag{10}$$

根据实验数据计算的 τ 值也列入表 2 中,可见当 $\varepsilon<\varepsilon_c$ 时,$\tau>10^3$,当 $\varepsilon>\varepsilon_c$ 时,$\tau<12$,当 $\varepsilon\gg\varepsilon_c$ 时,可形成无穷个无限孔束时,$\tau\to1$,因此 $\varepsilon>\varepsilon_c$ 时的 τ 值均比较合理,具有修正扩散行程的意义.还可看出,τ 之所以出现不合理值,是由于尚未达到临界装填量,此时尚未形成无限孔束,药物颗粒完全被聚合物基材所包裹,不能进行孔道扩散,文献中计算出来的 τ 值较大,这也可能是原因之一.

3.2 5-Fu/EVAL 混合药膜体系

该体系的释放曲线如图 6,按照类似的方法,可求得 D_B,ε_d^a.对此体系,采用修正的孔道-膜相双扩散模型来计算 ε_d^a,D_B,τ 等,结果见表 3.

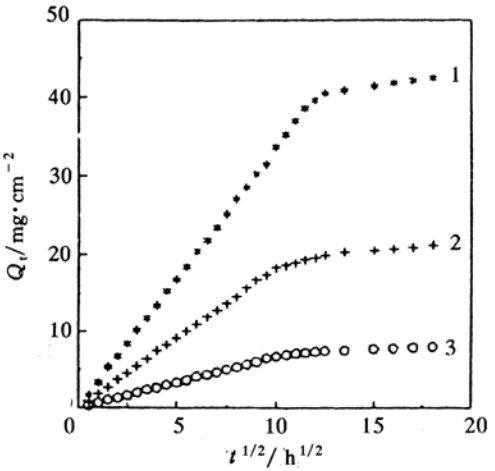

图 6 不同装填量的 5-Fu/EVAL 药膜的释放动力学曲线

如前,将 $\sqrt{D}$ 对 ε 进行线性回归(图 4),根据曲线的斜率和截距,求得 $m=1.8\pm0.1$,$\varepsilon_c=0.100\,9\pm0.000\,5$,由于该值是根据孔道-膜相双扩散模型计算的,因此已不具备渗透入口的意义,即当 $\varepsilon<\varepsilon_c$ 时,仍有释放现象[11].但它能判明孔道扩散贡献的开始,也就是说当 $\varepsilon<\varepsilon_c$ 时,以膜相扩散为主,孔道扩散可予忽略;当 $\varepsilon<\varepsilon_c$ 时,除膜相扩散外,孔道扩散也应予以考虑,与这个 ε_c 值对应的 $\varepsilon_d^a=0.0875$,即 $C_d=151.45$ mg/cm^3.因此对于 5-Fu/EVAL 体系,当 $C_d<151.45$ mg/cm^3 时,表现为膜相扩散机理;当 $C_d>151.45$ mg/cm^3,表现为膜相-孔道双扩散机理.与 $\varepsilon_c=0.100\,9$ 对应的 $z=25.03$,这只能表达参与孔道扩散的 5-Fu 粒子的分布.

表 3 中也列出了 τ 的计算结果,同样,对于有孔道扩散的情况,τ 值较合理,在膜相扩散的情况,有很大的 τ 值.比较两种体系的 τ 值,说明文献中 τ 值不合理的原因要么是膜相扩散情况,要么是装填量尚未达到渗透入口,仅是表面释放的情况.

4 结论

本文把微观的渗透理论用于药物释放这一新的领域,研究了混合药膜的孔道扩散机理和孔道-膜相双扩散机理,建立了修正的孔道扩散模型和孔道-膜相双扩散模型,提出了有效装填量的概念,并根据实验结果对有关参数进行了计算和讨论,研究结果表明:

表 3　不同装填量时，5-Fu/EVAL 药膜体系的 ε_d^a，D_B，τ，计算值

C_d/mg·cm^{-3}	$\varepsilon_d \times 10^3$	$\varepsilon_d^a \times 10^3$	$D_B \times 10^6$/cm^2·s^{-1}	D	τ	$\varepsilon \times 10^3$
29.6	17.16	0.04	1.161×10^{-7}	3.91×10^{-9}	2 868.17	30.52
118.7	68.4	0.17	5.713×10^{-6}	1.825×10^{-7}	669.33	81.76
178.05	102.95	102.14	0.013	4.30×10^{-4}	16.383	116.31
237.44	137.28	137.20	0.139	0.004 5	5.808	150.64
296.81	171.60	171.71	0.398	0.012 7	3.821	184.96
364.8	210.76	210.77	0.684	0.021 8	3.204	224.12
491.23	283.80	283.76	2.364	0.075 5	1.981	296.36
567.48	327.85	327.88	3.378	0.107 9	1.777	341.21
641.13	370.40	370.25	4.782	0.152 8	1.584	383.76
711.23	410.9	410.97	5.590	0.178 6	1.372	424.26
783.06	452.4	452.39	7.861	0.251 1	1.361	465.76

(1) 对于 Hydro/EVAL 混合药膜体系，Hydro 不能通过膜相扩散，只能通过孔道扩散，其临界装填量为 44.84 mg/cm^3.

(2) 对于 5-Fu/EVAL 体系，5-Fu 既能通过膜相扩散，也能通过孔道扩散. 当 $C_d < 151.52$ mg/cm^3，主要是膜相扩散，当 $C_d > 151.52$ mg/cm^3 为孔道-膜相双扩散.

(3) 以上两体系在临界装填量以上时计算的 τ 值都在 20 以内，不合理的 τ 值发生在临界装填量以下的情况，这时孔道扩散尚未进行，只是表面释放或膜相扩散所致.

(4) 通过计算的 τ 值表明，5-Fu 和氢化可的松微粒在 EVAL 的分布可能比较复杂，这是流涎法制膜工艺所致.

参　考　文　献

1 Gurny R, Doelker E, Peppas N A. Modelling of drug sustained release of water soluble drugs from porous, hydrophobic polymers. Biomaterials, 1982, 3: 27～35

2 Siegel R A, Langer R. Mechanistic studies of macromolecular drug release from macroporous polymers. J controlled Release, 1990, 14: 153～162

3 Higuchi T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. J Pharm Sci, 1961, 50: 874～875

4 Miller E S, Peppas N A. Diffusional release of water-soluble bioactive agents from ethylene-vinylacetate copolymers. Chem Eng Commun, 1983, 22: 303～310

5 Schwartz J B, Simonelli A P, Higuchi W I. Drug release from wax matrices I: Analysis of data with first-order kinetics and with the diffusion-controlled model. J Pharm Sci, 1968, 57: 274～277

6 Stauffer D, Aharony A. Introduction to Percolation Theory. London: Taylor and Framcis, 1985

7 Siegel R A. In: Morton J, Rosoff D eds. Topics in Controlled Refease Science. Beerfield Beach: Verlag Chemie Int, 1988

8 Fernandez-Hervas M J, Vela M T, Holgado M A, et al. Determination of percolation threshold in matrix-type controlled release systems: application of a resistance analysis technique. Inter J Pharm, 1995, 113: 39～45

9 Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication: Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. J Pharm Sci, 1963, 52: 1 145～1 149

10 Newman J. Schmit number correction for the rotating disk. J Phys Chem, 1966, 70: 1 327～1 328

11 徐铜文，王绍亭. 混合药膜缓释体系的动力学模型. 化工学报，1995，46：593～600

12 Langer R, Folkman J. Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules. Nature, 1976, 263: 797～799

13 Pandey R B, Stauffer D, Margolina A. Diffusion on random systems above, below, and at their percolation threshold in two and three dimensions. J Stat Phys, 1984, 34: 427～450

14 Harris A B. Field-theoretic approch to biconnectedness in percolating systems. Phys Rev B, 1983, 28: 2 614～2 629

15 Kirk, PS. Nature of percolation channels. Solid State Commun, 1973, 12: 1 729