

弱聚电解质水凝胶溶胀释药的数值模拟

叶 慧, 刘亚博, 贾玉玺

(山东大学材料液固结构演变与加工教育部重点实验室, 济南 250061)

摘要 在三相模型的基础上, 结合 Langmuir 等温吸附方程和药物释放方程, 建立了弱聚电解质水凝胶溶胀释药的数学模型; 运用有限元方法, 研究了药物在弱聚电解质水凝胶内均匀分布时凝胶体系的材料参数对溶胀及释药性能的影响; 分析了水凝胶在不同阶段的释药机理; 比较了药物在载药基体内的均匀分布和不均匀分布模式对凝胶释药性能的影响, 当药物在载药基体内正弦分布时呈现零级释药动力学特点; 对比分析了模拟结果与实验结果, 验证了弱聚电解质水凝胶溶胀释药模型的准确性。

关键词 弱聚电解质水凝胶; 溶胀; 药物释放; 数学模型; 有限元模拟

中图分类号 O631

文献标志码 A

水凝胶具有三维网络结构, 其能吸收较高含量的溶剂分子发生溶胀却不溶解. 根据官能团的电离情况可将其分为强聚电解质水凝胶和弱聚电解质水凝胶. 强聚电解质水凝胶的电荷密度对于外界 pH 值的改变不敏感^[1]. 弱聚电解质水凝胶的电荷密度对外界环境很敏感. 在经受如温度、压力、电场、pH、光及磁场等^[2-8]外界刺激时, 水凝胶能快速地发生相应的体积或者物理化学性质的改变, 因此, 其广泛应用于微流体装置、催化、传感器、生物识别及膜分离等领域^[9-13]; 由于其具有优异的生物特性, 如良好的生物相容性、无毒和可降解性, 水凝胶也被广泛应用于生物体的载药释药等领域^[14-16].

国内外学者研究了水凝胶的溶胀及载药释药性能. Tanaka 等^[17-19]在 20 世纪 70 年代首次提出了水凝胶溶胀动力学理论, 之后一直致力于凝胶在温度场和电场中的溶胀及消溶胀行为的研究; Wang 等^[20]考虑了溶剂的流动和聚合物的移动, 拓展研究了水凝胶溶胀动力学理论; 在此基础上, 基于化学-电-力学场的理论模型 (MEC 模型) 被建立并得以深化, 具有代表性的为德国的 Wallmersperger 等^[21,22]及新加坡的 Li 等^[23,24]的突破性工作; 基于 MEC 模型, Feng 等^[25,26]研究了聚电解质水凝胶的体积变化并且对比了多相模型及运输模型的溶胀变形差异; Lee^[27]从理论上推导了药物从水凝胶中的释放动力学方程, 并且进行了实验验证; Gupta 等^[15]证实了在凝胶的溶胀过程中药物从凝胶中逐渐释放, 且药物的释放除了与药物自身的扩散系数有关, 还与水的对流等因素有关^[28,29].

相对于强聚电解质凝胶体系, 弱聚电解质水凝胶能根据外界环境的微小改变而做出更加迅速灵敏的反应. 将弱聚电解质水凝胶作为药物载体时, 若仅采用实验方法, 则难于实时定量地测量凝胶内部任意位置的药物分布情况, 进而影响释药机理和规律的研究. 因此, 有必要对弱聚电解质水凝胶的溶胀释药过程构建数学模型并开展数值模拟.

本文在已有工作^[25,26,28-31]基础上结合 Langmuir 等温吸附方程和药物释放方程, 构建了弱聚电解质水凝胶的溶胀释药模型; 采用有限元方法, 模拟弱聚电解质水凝胶在酸-盐混合溶液中的溶胀及药物释放行为; 研究药物在弱聚电解质水凝胶内均匀分布时载药基体的材料参数对溶胀及释药的影响, 分析凝胶在不同阶段的释药机理; 综合比较药物在载药基体内均匀分布及不均匀分布 (正弦分布和余弦分布) 模式对凝胶释药的影响; 对比模拟结果与 Beebe 等^[9]的实验结果以验证模型的准确性.

收稿日期: 2017-08-07. 网络出版日期: 2018-01-02.

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目 (批准号: 2012CB821505) 资助.

联系人简介: 贾玉玺, 男, 博士, 教授, 主要从事聚合物凝胶及复合材料多尺度建模与表征研究. E-mail: jia_yuxi@sdu.edu.cn

刘亚博就职于山东省淄博市博山区实验中学.

1 数学模型的建立

1.1 模型假设

多相模型的控制方程及药物释放方程中涉及的大量参数及变量在模型耦合求解时影响计算收敛性,如果收敛性较差,则大大增加计算求解的时间甚至会直接停止计算,因此,在不影响模型的合理性及准确性的前提下,为了提高模型计算的收敛性,需做如下假设:(1) 聚合物网络体系是各向同性和线弹性的,凝胶体系可视为小变形溶胀;(2) 外界溶液可被看作一个无限大的空间,凝胶外边界为漏槽条件,即药物一旦从凝胶中释放出来,凝胶表面无药物累积;(3) 聚合物网络相邻格点之间的尺寸远大于药物分子的直径. 药物从凝胶内的释放和凝胶的溶胀是单向耦合的过程,即药物分子的存在不会影响凝胶的溶胀,但凝胶的溶胀会影响药物分子的释放进程;(4) 溶胀过程中不发生化学反应,与此同时,忽略基质的溶蚀作用.

1.2 聚合物溶胀多相模型

文中描述弱聚电解质水凝胶溶胀的多相模型具体涉及到三相,包括聚合物网络相(下标为“p”)、自由离子相[包括自由阳离子相(下标为“+”)和自由阴离子相(下标为“-”),若不考虑离子正负时,下标为“i”]及溶剂相(下标为“w”). 此外,聚合物网络相包含无规排列的聚合物分子链及链上的固定电荷基团,聚合物网络间隙被溶液填充,每一相均可看作是不可压缩的.

球形弱聚电解质水凝胶为线弹性和各向同性材料,其弹性应力张量表达式为

$$\sigma_p = \lambda \text{tr}(\varepsilon) \mathbf{I} + 2\mu \varepsilon \quad (1)$$

式中: μ 和 λ 是聚合物网络的拉梅系数; ε 为聚合物网络的弹性应变张量; $\text{tr}(\varepsilon)$ 为 ε 的迹; \mathbf{I} 为单位张量.

弱聚电解质水凝胶的力学平衡方程^[27]可表示为

$$\nabla \cdot (\sigma_p - p\mathbf{I}) = 0 \quad (2)$$

式中: p 为凝胶周围的流体压力.

对于 pH 敏感型水凝胶,外界溶液的 pH 对聚合物网络链上的可电离基团的电离有重要影响,固定电荷官能团(如 $-\text{COO}^-$)和扩散的氢离子之间的关系可以通过 Langmuir 等温吸附方程^[32,33]来表示:

$$c_i = \frac{c_{m0}^s K}{H(K + c_{H^+})} \quad (3)$$

式中: c_{m0}^s 为每单位体积的干态凝胶中可电离官能团的初始摩尔浓度; K 为羧酸官能团的电离平衡常数; H 为局部水合度, $H = \phi_w / \phi_p$, ϕ_p 和 ϕ_w 分别为聚合物网络和溶剂的体积分数; c_{H^+} 为可扩散的氢离子的浓度.

通过可逆反应,自由氢离子可与聚合物分子链上的固定电荷官能团进行反应,这些氢离子的数量^[32]可表示为

$$c_H^b = \frac{c_{H^+} c_{m0}^s}{H(K + c_{H^+})} \quad (4)$$

忽略聚合物网络的黏性及惯性力,描述凝胶内各种离子通量的 Nernst-Planck 方程^[25,34]为

$$\frac{\partial(\varphi_w c_i)}{\partial t} = D_i \nabla \cdot \left(\varphi_w \left(\nabla c_i + \frac{Fz_i}{RT} c_i \nabla \psi \right) \right) \quad (5)$$

式中: ϕ_w 为 t 时刻凝胶内溶剂的体积分数; c_i 为第 i 种离子的浓度; z_i 为第 i 种离子的价态; D_i 为自由离子的扩散系数; R 为通用气体常数($8.314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$); T 为热力学温度(298 K); F 为法拉第常数($9.645 \times 10^5 \text{ C/mol}$); ψ 为电势.

对于体系内的 H^+ ,通过可逆反应与固定离子结合的氢离子也需要被考虑,则控制方程改进为

$$\frac{\partial(\varphi_w c_i + c_H^b)}{\partial t} = D_i \nabla \cdot \left(\varphi_w \left(\nabla c_i + \frac{Fz_i}{RT} c_i \nabla \psi \right) \right) \quad (6)$$

溶剂的流速可通过改进的 Darcy 方程^[25,26]控制:

$$\mathbf{v}_w = \mathbf{v}_p - \frac{\varphi_w}{f_{wp}} (\nabla p + F \nabla \psi \sum z_i c_i) \quad (7)$$

式中: \mathbf{v}_p 和 \mathbf{v}_w 分别表示聚合物网络及溶剂的速度矢量; f_{wp} 为溶剂和聚合物网络之间的摩擦系数.

对于自由离子的电化学势和浓度之间的关系, 可以采用电场 Poisson 方程^[26,32]表示:

$$\nabla^2 \psi = - \frac{F}{\varepsilon \varepsilon_0} \varphi_w (z_i c_i + \sum z_i c_i) \quad (8)$$

式中: ε 和 ε_0 分别为介质的相对介电常数和真空介电常数; z_i 和 c_i 分别表示固定离子的价态和浓度.

1.3 药物释放方程

药物从弱聚电解质水凝胶中释放包含 2 个过程: 首先, 溶剂分子在渗透压的作用下流入凝胶, 使高分子网络延伸扩展; 其次, 药物分子从凝胶网络的间隙依靠自身的扩散作用释放, 此过程会受到溶剂分子流动的影响. 因此, 药物的释放过程不仅与药物自身的扩散有关, 还与凝胶的溶胀有密切关系. 仅考虑扩散作用的菲克第二扩散定律显然不再适用, 需对方程进行改进从而使模型更加接近真实情况, 改进后的菲克第二扩散定律^[28,35]表述如下:

$$\frac{\partial c_d}{\partial t} + \mathbf{v}_w \cdot \nabla c_d = \nabla \cdot (D_d \nabla c_d) \quad (9)$$

式中: D_d 为药物扩散系数, 本文采用的是 Fujita 指数型药物扩散系数, $D_d = D_{d0} e^{-\beta(1-c_w)}$, D_{d0} 为药物在纯溶剂中的扩散系数; β 用以描述高分子网络对药物的阻滞作用, $\beta = 6.91$ ^[36]; c_w 为凝胶内溶剂的质量分数.

弱聚电解质水凝胶的溶胀及药物释放之间具体的相互作用关系可参考 Ye 等^[37]的相关工作.

在球坐标系中, 弱聚电解质水凝胶的三相模型的方程及药物释放方程可被转换成以 u , ψ , p , c_+ , c_- 和 c_d 表达的如下方程组:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial r} \left((\lambda + 2\mu) \frac{\partial u}{\partial r} + \frac{2\lambda}{r} u - p \right) + 4\mu \left(\frac{1}{r} \frac{\partial u}{\partial r} - \frac{u}{r^2} \right) = 0 \\ \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \psi}{\partial r} \right) = - \frac{F}{\varepsilon \varepsilon_0} \varphi_w \left(\sum_{i=+,-} z_i c_i + z_i c_i \right) \\ \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial t} \right) = \frac{(\varphi_w)^2}{f_{wp}} \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \left(\frac{\partial p}{\partial r} + F \frac{\partial \psi}{\partial r} \sum_{i=+,-} z_i c_i \right) \right) \\ \frac{\partial c_i}{\partial t} = D_i \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \left(\frac{\partial c_i}{\partial r} + \left(\frac{z_i F}{RT} \frac{\partial \psi}{\partial r} - \frac{v_w}{D_i} \right) c_i \right) \right) \quad (i = \text{Cl}^-) \\ \frac{\partial (\varphi_w c_i + c_H^b)}{\partial t} = D_i \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \left(\frac{\partial c_i}{\partial r} + \left(\frac{z_i F}{RT} \frac{\partial \psi}{\partial r} - \frac{v_w}{D_i} \right) c_i \right) \right) \quad (i = \text{H}^+) \\ \frac{\partial c_d}{\partial t} + \mathbf{v}_w \cdot \nabla c_d = \nabla \cdot (D_d \nabla c_d) \end{array} \right. \quad (10)$$

1.4 初始值及边界值的设定

对于具体条件下的凝胶溶胀和药物释放, 还需设置初始值和边界值. 本文选用 COMSOL Multiphysics 4.3a 软件, 采用有限元法模拟弱聚电解质水凝胶在外部溶液中的溶胀及释药过程, 模型采用的药物载体为球形的聚甲基丙烯酸羟乙酯-甲基丙烯酸 (HEMA-MAA) 水凝胶, 直径为 0.008 m, 弱电官能团为—COOH, 凝胶内负载的药物为阿昔洛韦, 凝胶的初始含水量为 80%, 外部为 HCl+NaCl 混合溶液, 其中 HCl 的浓度为 0.1 mmol/L, NaCl 的浓度为 100 mmol/L.

球状的凝胶为各向同性材料,因此可将其简化为沿半径方向的一维模型,在球心位置处满足的条件: $u=0$; $\partial\psi/\partial r=0$; $\partial c_i/\partial r=0$; $\partial p/\partial r=0$. 其中, r 为径向坐标; u 为聚合物网络位移矢量 u 沿径向的分量. 凝胶的表面无药物累积,且满足自由表面条件: $\sigma_{rr}-p=0$; $p=p_0$; $c_i=c_{i0}$; $\psi=\psi_0$. 其中, σ_{rr} 为高分子网络的应力张量在径向的分量,且 $\sigma_{rr}=(\lambda+2\mu)\partial u/\partial r+2\lambda/r$; p_0 , c_{i0} 及 ψ_0 分别为初始压力、初始外部溶液浓度及初始电势; r_0 为凝胶的初始半径.

表 1 列出了模拟所涉及的主要参数及数值.

Table 1 Material parameters and values

Reference object	Parameter	Value
Free ions	Diffusion coefficient, $D_i/(m^2 \cdot s^{-1})$	1×10^{-9} [27]
Drugs	Initial concentration, $c_{i0}/(kg \cdot m^{-3})$	1.264
Solution	Viscosity, $\eta/(Pa \cdot s)$	1×10^{-3}
	Fluid pressure, p_0	0
	Electric potential, ψ_0	0
Polymer network	Initial volume fraction of water, ϕ_{w0}	0.8
	Initial concentration of fixed charge, $c_{f0}/(mmol \cdot L^{-1})$	2.12

2 结果与讨论

2.1 聚合物-溶剂摩擦系数 f_{sp} 对凝胶溶胀及释药的影响

在三相模型中,由于凝胶的溶胀,聚合物网络和溶剂之间会存在相对运动,从而会产生摩擦. f_{sp} 的取值范围为 $10^{12} \sim 10^{16} N \cdot s \cdot m^{-4}$ [1,2]. 对于不同的聚合物网络体系,其和溶剂之间具体的摩擦系数不同. 图 1 和图 2 分别为 f_{sp} 取值 1×10^{13} , 3×10^{13} , 5×10^{13} 及 7×10^{13} 时,在径向距球心 0.0038 m 处的溶胀度及药物累积释放量随时间的变化关系.

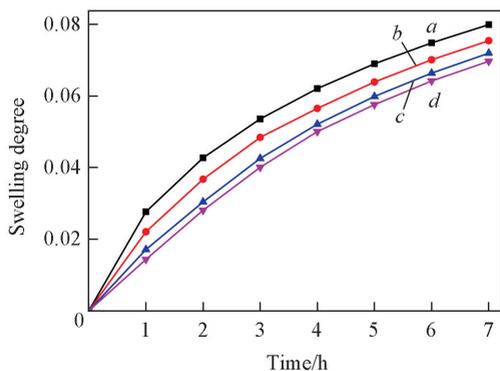


Fig.1 Change of swelling degree with time for different f_{sp}

f_{sp} : a. 1×10^{13} ; b. 3×10^{13} ; c. 5×10^{13} ; d. 7×10^{13} .

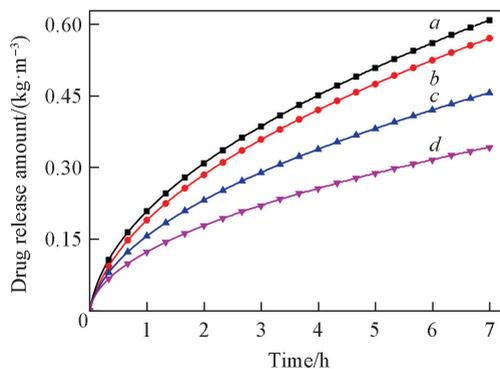


Fig.2 Change of drug release amount with time for different f_{sp}

f_{sp} : a. 1×10^{13} ; b. 3×10^{13} ; c. 5×10^{13} ; d. 7×10^{13} .

可见凝胶的溶胀度和药物累积释放量均随摩擦系数的减小而增大,这是因为两相间摩擦系数越小,相同时间内溶剂分子进入凝胶体系的量越多,溶剂体积分数越高,相同时刻溶胀度越大,这与文献[30,38]的结论一致.

图 2 中曲线的斜率为药物释放速率,其随摩擦系数的增大而逐渐减小的原因可归结于两点:(1) 由于描述药物扩散的系数为 Fujita 指数型, f_{sp} 越大,凝胶内的溶剂含量越低,即 c_w 越小,进而造成药物扩散系数 D_d 随之减小,药物释放速率降低;(2) 因为随着药物逐渐扩散出凝胶,凝胶内外的药物浓度差减小,即药物自身扩散的驱动力减小. 上述 2 种因素的协同作用使得药物的释放速率逐渐减小.

2.2 聚合物密度对凝胶溶胀及释药的影响

聚合物密度对水凝胶的机械性能有重要影响,进而会影响水凝胶的溶胀响应性,因此,可以通过调节聚合物密度来控制水凝胶的溶胀,进而控制水凝胶的释药进程. 图 3 和图 4 分别为聚合物密度为 1200, 1500 和 1600 kg/m^3 时,在径向距球心 0.0038 m 处的溶胀度及药物累积释放量随时间变化图. 可

见弱聚电解质水凝胶的溶胀度及相同时间内药物累积释放量均随着聚合物密度的增大而减小. 这是因为聚合物密度越大, 凝胶的刚性越大, 相同时间内进入凝胶中的水分子含量减少, 从而导致凝胶的溶胀度减小, 而凝胶体系内较小的水含量会造成较小的药物扩散系数, 耦合药物自身的浓度扩散作用, 造成较小的药物累积释放量.

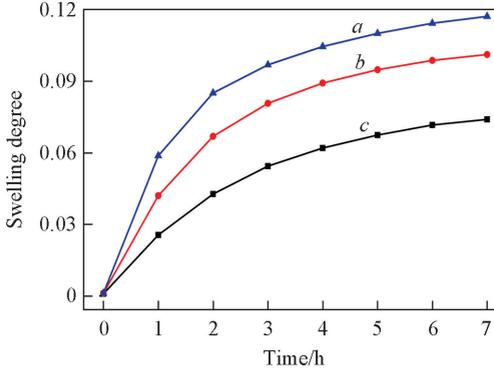


Fig.3 Change of swelling degree with time for different polymer density

Polymer density/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$): a. 1200; b. 1500; c. 1600.

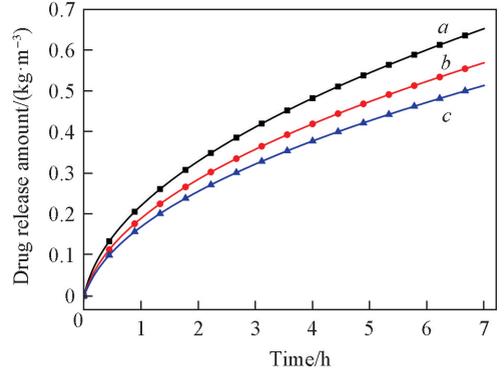


Fig.4 Change of drug release amount with time for different polymer density

Polymer density/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$): a. 1200; b. 1500; c. 1600.

2.3 释药机理分析

药物从聚合物体系中的释放机理可以根据 t 时刻药物释放比率 (t 时间内的药物累积释放量 M_t 与时间无限长时的药物释放总量 M_∞ 的比值, 即 $M_t/M_\infty = kt^n$) 与时间 t 的关系, 计算出指数 n 的数值进行判断^[39,40].

Table 2 Exponential relation of drug release ratio to time

Diffusive type	n	Control step of drug release
Case I diffusion(Fickian diffusion)	0.45	Drug diffusion
Case II diffusion(Relaxation diffusion)	0.89	Polymer relaxation
Case III diffusion(Anomalous diffusion)	0.45—0.89	Drug diffusion and polymer relaxation

图 5 给出了 2 种不同的数据拟合方式, 第一种是直接对所有数据点进行线性拟合, 第二种是将数据点分前后两段分别进行线性拟合, 根据 2 种拟合方式得到的线性相关系数的大小决定最终采用的拟合方式. 曲线 I 为针对 $\lg M - \lg t$ 的全部数据点进行线性拟合得到的拟合曲线, $R^2 = 0.98829$; 曲线 II 是针对数据点的前半段进行线性拟合得到的拟合曲线, $R^2 = 0.99797$; 曲线 III 则是针对数据点的后半段进行线性拟合得到的拟合曲线, $R^2 = 0.99855$. 对比这 3 条拟合曲线的线性相关系数 R^2 的大小, 可知采用第二种线性拟合方式, 即分前后两段分别进行线性拟合的误差更小. 因此, 采用第二种拟合方式分析凝胶的释药机理.

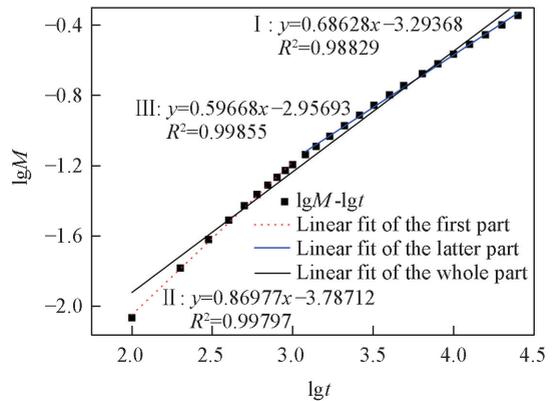


Fig.5 Logarithmic diagram of drug release ratio to time for different data fitting models

图 5 中拟合曲线 II 的斜率 $n = 0.86977$, 介于 $0.45 \sim 0.89$ 之间, 接近于 0.89 . 因此, 药物在凝胶中释放的初始阶段, 是由反常扩散控制的释药进程, 即药物在凝胶中的释放同时受药物自身的扩散和聚合物的松弛过程控制, 并且在初始阶段, 聚合物的松弛对药物释放的影响很大; 拟合曲线 III 的斜率 $n = 0.59668$, 介于 $0.45 \sim 0.89$ 之间, 也符合反常扩散的释药机理, 即在药物释放的后期, 药物从凝胶基体中的释放仍同时受聚合物的松弛和药物自身的扩散共同控制.

2.4 药物在载药基体中不均匀分布时的释药模拟

上述讨论是基于药物在弱聚电解质水凝胶内均匀分布的前提条件,对于药物在载药基体内不均匀分布条件下的药物释放,分别设置了正弦分布 $c_0 = 3.5\sin(r \times \pi/4)$ 及余弦分布 $c_0 = 3.5[1 - \sin(r \times \pi/4)]$

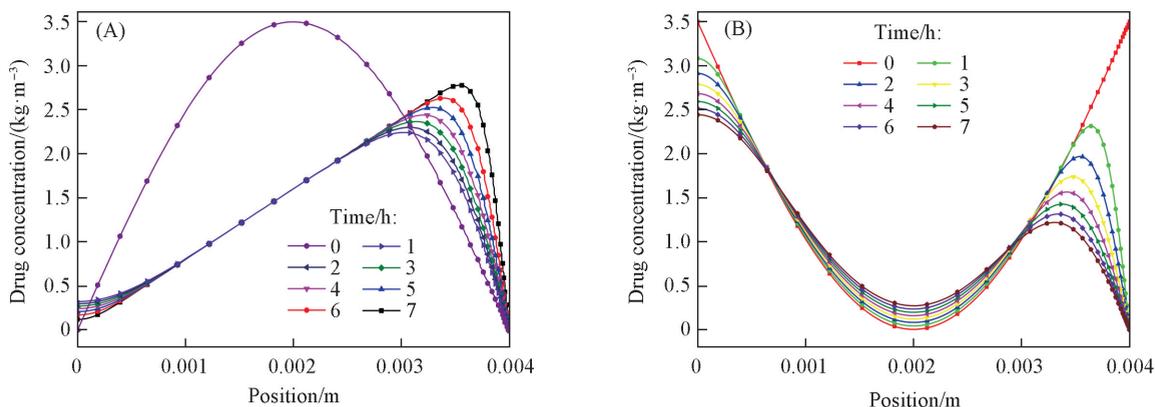


Fig.6 Radial distribution of drug concentration for $c_0 = 3.5\sin(r \times \pi/4)$ (A) and $c_0 = 3.5[1 - \sin(r \times \pi/4)]$ (B)

2 种载药模式进行研究,模拟结果如图 6 所示.

由图 6(A)可见,在初始时刻凝胶的中心及边界处药物浓度为 0,半径的 1/2 位置处为浓度峰值;随着时间推移,药物沿径向逐渐扩散出凝胶,浓度峰值逐渐减小.由于中心位置处及周边存在药物浓度差,因此凝胶中心处的药物浓度逐渐升高.整体趋势为凝胶内沿半径方向药物浓度差逐渐减小.

由图 6(B)可见,在初始时刻曲线有 2 个浓度峰值,分别位于凝胶边界处及中心处,半径的 1/2 位置处的药物浓度为 0.随着时间推移,2 个峰高均逐渐降低,半径的 1/2 位置处的药物浓度逐渐升高,整体上曲线呈现逐渐平缓的趋势.

针对药物在基体内不均匀分布的 2 种情况,同时考虑药物在基体内均匀分布的情况,对比研究载药模式对释药速率的影响,模拟结果如图 7 所示.

可见当药物在基体内呈正弦函数分布时,药物释放符合零级释药动力学特点(斜率为一定值),相同时间内,其药物释放量为三者中最小的;均匀分布的方式呈现最大药物释放量;以余弦函数分布的药物释放量位于二者之间,这与药物在基体内的附载总量有关,即药物在基体内的附载总量的排序为:均匀分布>余弦函数分布>正弦函数分布.

2.5 模型验证

对比模拟结果与 Beebe 等^[9]研究的凝胶在不同 pH 缓冲溶液中的溶胀实验结果,如图 8 所示.

可见模拟数据曲线与实验数据曲线整体上具有较好的一致性.只是当 pH>2 时,2 条曲线有些细微偏差,其原因可归结为(1)参数值的设定:程序中涉及到的大量输入参数值不可能仅参考同一文献,会对模拟结果造成微小的偏差;(2)理想条件的假设:为了提高模型的收敛性而进行的假设也会对模拟结果造成一定影响.

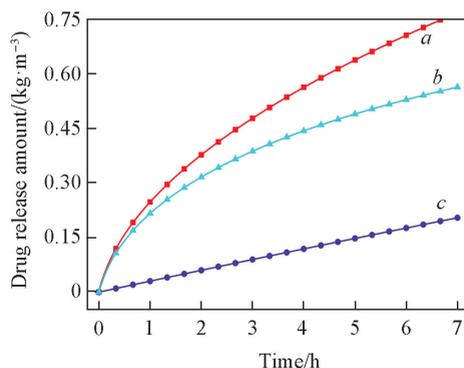


Fig.7 Change of drug release amount with time for $3.5(a)$, $3.5[1 - \sin(r \times \pi/4)](b)$ and $3.5\sin(r \times \pi/4)(c)$

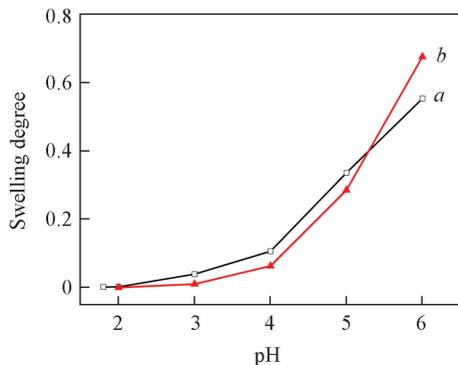


Fig.8 Change of swelling degree with pH values
a. Simulated data; b. experimental data.

3 结 论

凝胶的溶胀度及药物累积释放量均随聚合物-溶剂摩擦系数的增大而减小, 药物释放速率随着时间的延长逐渐减小; 聚合物密度对水凝胶的溶胀释药性能有显著影响, 聚合物密度与溶胀度及药物累积释放量之间均为负相关关系; 药物从凝胶中释放的前期和后期均是由反常扩散控制的释药进程, 即药物从凝胶基体中的释放受聚合物的松弛和药物自身的扩散共同控制; 但是释药初始阶段是以松弛扩散为主的反常扩散控制的释药进程; 当药物在载药基体内呈现正弦函数分布时, 呈现零级释药动力学特点.

参 考 文 献

- [1] Longo G. S., Cruz M. O. D. L., Szeleifer I., *Macromolecules*, **2011**, 44(1), 147—158
- [2] Adimi M., Attar H., Barati A., Seifkordi A., Bakhtiari M., *Int. J. Biosci.*, **2014**, 5(11), 129—137
- [3] Wilde L., Bock M., Glöckl G., Garbacz G., Weitschieset W., *Int. J. Pharm.*, **2014**, 461(1), 296—300
- [4] Longo G. S., Cruz M. O. D. L., Szeleifer I., *Soft Matter*, **2016**, 12(40), 8359—8366
- [5] Helminger M., Wu B., Kollmann T., Benke D., Schwahn D., Pipich V., Faivre D., Zahn D., Cölfen H., *Adv. Funct. Mater.*, **2014**, 24(21), 3187—3196
- [6] Chen S. C., Wu Y. C., Mi F. L., Lin Y. H., Yu L. C., Sung H. W., *J. Control. Release*, **2004**, 96(2), 285—300
- [7] Singh N. K., Lee D. S., *J. Control. Release*, **2014**, 193, 214—227
- [8] Cevik O., Gidon D., Kizilel S., *Acta Biomater.*, **2015**, 11, 151—161
- [9] Beebe D. J., Moore J. S., Bauer J. M., Yu Q., Liu R. H., Devadoss C., Jo B. H., *Nature*, **2000**, 404(6778), 588—590
- [10] Kurnia J. C., Birgersson E., Mujumdar A. S., Quah L. C., *Adv. Mater. Res.*, **2009**, 74, 33—36
- [11] Che Y., Zinchenko A., Murata S., *J. Colloid Interf. Sci.*, **2015**, 445, 364—370
- [12] Deligkaris K., Tadele T. S., Olthuis W., Berg A. V. D., *Sensor. Actuat. B: Chem.*, **2010**, 147(2), 765—774
- [13] Marshall A. J., Blyth J., Davidson C. A. B., Lowe C. R., Chem A., *Anal. Chem.*, **2003**, 75(17), 4423—4431
- [14] Kwon H. J., Yasuda K., Gong J. P., Ohmiya Y., *Macromol. Res.*, **2014**, 22(3), 227—235
- [15] Gupta P., Vermani K., Garg S., *Drug Discov. Today*, **2002**, 7(10), 569—579
- [16] Zhang Z., Chen L., Zhao C. W., Jing X. B., *Polymer*, **2011**, 52(3), 676—682
- [17] Tanaka T., Hocker L. O., Benedek G. B., *J. Chem. Phys.*, **1973**, 59(9), 5151—5159
- [18] Tanaka T., Fillmore D. J., *J. Chem. Phys.*, **1979**, 70(3), 1214—1218
- [19] Li Y., Tanaka T., *J. Chem. Phys.*, **1990**, 92(2), 1365—1371
- [20] Wang C. J., Li Y., Hu Z. B., *Macromolecules*, **1997**, 30(16), 4727—4732
- [21] Wallmersperger T., Kröplin B., Gülch R. W., *Mech. Mater.*, **2004**, 36(5), 411—420
- [22] Attaran A., Brummund J., Wallmersperger T., *Smart Mater. Struct.*, **2015**, 24(3), 035021
- [23] Li H., Ng T. Y., Yew Y. K., Lam K. Y., *Biomacromolecules*, **2005**, 6(1), 109—120
- [24] Li H., Lai F., Luo R., *Langmuir*, **2009**, 25(22), 13142—13150
- [25] Feng L. G., Jia Y. X., Li X., An L. J., *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, **2011**, 4(7), 1328—1335
- [26] Feng L. G., Jia Y. X., Chen X. L., Li X., An L. J., *J. Chem. Phys.*, **2010**, 133(11), 114904
- [27] Lee P. I., *J. Control. Release*, **1985**, 2, 277—288
- [28] Xu Y. H., Jia Y. X., Wang Z., Wang Z. J., *J. Pharm. Sci.*, **2013**, 102(5), 1532—1543
- [29] Xu Y. H., Zhang Y. Y., Jia Y. X., An L. J., *J. Control. Release*, **2013**, 1(172), e88
- [30] Liu Y. B., Xu Y. H., Zhao Y. R., Jia Y. X., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2016**, 32(2), 302—310
- [31] Liu Y. B., Xu Y. H., Zhu P., Jia Y. X., *J. Control. Release*, **2015**, 213, e144
- [32] De S. K., Aluru N. R., Johnson B., Crone W. C., *J. Microelectromech. S.*, **2002**, 11(5), 544—555
- [33] Redlich O., Peterson D. L., *J. Phys. Chem.*, **1959**, 63(6), 1024—1024
- [34] Gillespie D., Nonner W., Eisenberg R. S., *J. Phys. Condens. Mat.*, **2002**, 14(46), 12129
- [35] Ninawe P. R., Parulekar S. J., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2012**, 51, 1741
- [36] Korsmeyer R. W., Meerwall E. V., Peppas N. A., *J. Polym. Sci. B: Polym. Phys.*, **1986**, 24(2), 409—434
- [37] Ye H., Liu Y. B., Gao L. L., Du T. X., Jia Y. X., *Polym. Int.*, **2017**, doi:10.1002/pi.5429
- [38] Nanao H., Liu X., Mori S., *Wear*, **2002**, 257(7), 665—670
- [39] Argon A. S., Cohen R. E., Patel A. C., *Comput. Theor. Polym. Sci.*, **1999**, 9(3/4), 339—352

[40] Namazi H., Kanani A., *Carbohydr. Polym.*, 2009, 76(1), 46–50

Numerical Simulation of Swelling and Drug Release Processes for Weak Polyelectrolyte Hydrogels[†]

YE Hui, LIU Yabo, JIA Yuxi*

(Key Laboratory for Liquid-solid Structural Evolution and Processing of Materials, Ministry of Education, Shandong University, Jinan 250061, China)

Abstract Based on the three-phase model, a mathematical model of swelling and drug release for weak polyelectrolyte hydrogels was established by combination of Langmuir isothermal adsorption equation and drug release equation; the finite element method was adopted to investigate the influence of the material parameters on swelling and drug release in the case of drugs were distributed within the weak polyelectrolyte hydrogels homogeneously; the mechanism of drugs released from weak polyelectrolyte hydrogels in different moments was analyzed as well; then the impacts of drug distribution conditions within the hydrogels which consist of homogeneous distribution and inhomogeneous distribution on swelling and drug release were compared comprehensively, and it has been found that drug release process is consistent with zero order release kinetics when drugs presented the sine distribution in the hydrogels; finally, the simulated results were comparatively compared with Beebe's experimental results to validate the accuracy of this simulation.

Keywords Weak polyelectrolyte hydrogel; Swelling; Drug release; Mathematical model; Finite element simulation (Ed.: D, Z)

[†] Supported by the State Key Basic Research Development Program of China(No.2012CB821505).

化学工业出版社化学专业图书推荐

《分析化学手册》(第三版)



- ★ “十二五”国家重点图书、国家出版基金项目。
- ★ 共 10 个分册 13 册，以 1800 余万字的篇幅，全面展示了现代分析方法和技术。
- ★ 汪尔康院士担任编委会主任，江桂斌、陈洪渊、张玉奎院士担任副主任，10 位院士、多位杰青、长江学者以及众多资深专家组成权威编写团队。
- ★ 在编排方式上突出手册的可查阅性，读者可通过多种途径检索到有关知识点。



《分析化学手册》(第三版)书目

分册	书名	书号	作者(主编)	定价	出版时间
1	基础知识与安全知识	9787122247674	郭伟强	198	2016年10月
2	化学分析	9787122275677	王敏	198	2016年10月
3A	原子光谱分析	9787122278579	郑国经	268	2016年10月
3B	分子光谱分析	9787122254054	柯以侃 董慧茹	248	2016年10月
4	电化学分析	9787122263506	苏彬	118	2016年10月
5	气相色谱分析	9787122285539	许国旺	248	2016年10月
6	液相色谱分析	9787122257260	张玉奎	138	2016年10月
7A	氢-1 核磁共振波谱分析	9787122278586	秦海林 于德泉	148	2016年10月
7B	碳-13 核磁共振波谱分析	9787122263667	杨峻山 马国需	198	2016年10月
8	热分析与量热学	9787122141958	刘振海 张洪林	158	2016年10月
9A	有机质谱分析	9787122279644	陈焕文	218	2016年10月
9B	无机质谱分析	9787122272911	赵墨田	128	2016年10月
10	化学计量学分册	9787122281180	梁逸曾 吴海龙 俞汝勤	190	2016年11月

共 10 个分册 13 册，合计 2456.00 元

如需更多图书信息，请登录 www.cip.com.cn 服务电话：010-64518888, 64518899 (销售中心)