

奋乃静和有机过氧化物引发体系及含奋乃静的缓释药膜*

李药兰 梁咏梅 廖德霖

(暨南大学化学系 广州 510632)

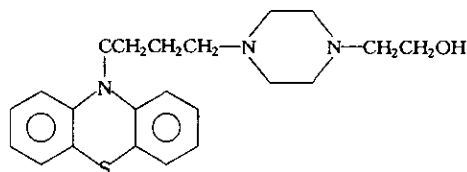
冯新德

(北京大学化学系 北京 100871)

摘 要 研究了含叔胺基结构的药物奋乃静(Perphenazine, 简称 PERP)和有机过氧化物所构成的引发体系,并以此体系引发丙烯酸酯类单体聚合所得的含奋乃静缓释药膜的缓释行为.结果表明,奋乃静(PERP)和过氧化苯甲酰(BPO)引发体系引发甲基丙烯酸甲酯(MMA)聚合的动力学方程为: $R_p = K_p[BPO]^{0.5}[PERP]^{0.5}[MMA]^{1.0}$,聚合表观活化能 $E_a = 41.8 \text{ kJ/mol}$,从而确定此引发体系的引发机理为氧化还原引发机理. PERP-BPO 体系能在 40°C 温度下,引发丙烯酸酯类单体共聚,而能形成含有奋乃静的缓释药膜.

关键词 PERP-BPO 体系,氧化还原引发体系,奋乃静,缓释体系

含有叔胺基结构的药物很多,如治疗青光眼的药物硝酸毛果芸香碱、水杨酸毒扁豆碱、抗生素药物利福平、抗肿瘤药物噻替哌和镇静药奋乃静等.它们大多数具有对光敏感,对热不稳定,在空气中变性的特点.这就大大限制了它们的使用,特别是给缓释给药基质的制备造成困难.对叔胺类化合物与有机过氧化物组成的氧化还原引发体系研究的报道很多^[1-4].我们发现,含叔胺基结构的药物也能促进有机过氧化物引发丙烯酸酯类单体的聚合,能提高聚合速度,降低聚合温度.因此含叔胺基结构的药物与有机过氧化物所组成的引发体系的研究,在理论上和实际应用上都很有意义.我们曾经对硝酸毛果芸香碱和有机过氧化物引发体系^[5],利福平和有机过氧化物引发体系^[6],以及这两个体系在制备缓释药膜中的应用进行了研究.奋乃静也含有叔胺基结构,分子结构为



本文主要研究奋乃静和有机过氧化物所构成的引发体系,及以此引发体系引发丙烯酸酯类单体聚合所得的含奋乃静药膜的缓释行为.

1 实验部分

1.1 原料

单体甲基丙烯酸-2-羟乙酯(HEMA)和 MMA 按常规方法,经减压蒸馏后使用.有机

过氧化物 BPO 经重结晶后使用. 奋乃静是国营南通县制药厂生产的产品.

1.2 聚合方法, 分子量测定, 端基分析, 聚合热效应

PERP-BPO 体系引发 MMA 聚合的反应速率用膨胀计法测定. 所得的聚合物分子量用乌氏粘度计测定. 聚合物端基分析试样的制备是在聚合管中进行的, 经甲醇沉淀后, 用氯仿溶解, 反复多次, 直到甲醇中无 PERP 为止. 经纯化的 PMMA 溶于冰醋酸中, 用 HClO_4 的冰醋酸溶液滴定分析 PMMA 的胺端基含量. 聚合反应热效应是按文献[4]的方法, 测定不同引发体系引发 HEMA 聚合时, 聚合体系的温度与时间关系曲线.

1.3 含奋乃静缓释药膜的制备及其释放的测定

以一定配比的 BPO/PERP, 溶于体积比为 80:20 的 HEMA-MMA 中, 再加入一定量的双甲基丙烯酸聚乙二醇酯 ($n=9$), 通 N_2 气, 灌膜, 封口, 在 40°C 恒温烘箱中放置 24h, 得含奋乃静药膜. 药膜的释药行为是在 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 的蒸馏水中测定的. 以 UV-260 紫外分析仪于 307.6nm 处测定奋乃静水溶液的吸光度 A , 根据标准曲线方程 $C = 0.1735A + 0.0020$, 求出溶液中奋乃静的含量.

2 结果与讨论

2.1 PERP 对 MMA 聚合的影响

首先比较了三种叔胺对 BPO 引发 MMA 本体聚合的影响, 结果如表 1 所示. 由此可

Table 1 The influence of PERP on MMA bulk polymerization

Initiation system	Induction time(min)	$R_p \times 10^4 (\text{mol/L} \cdot \text{s})$
BPO ^[6]	20~30	0.27
BPO-DMT ^[6]	<1	2.34
BPO-DMA ^[6]	<1	5.78
BPO-PERP	0.33	1.82

$[\text{BPO}] = [\text{DMT}] = [\text{DMA}] = [\text{PERP}] = 1.0 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$, $T = 40^\circ\text{C}$

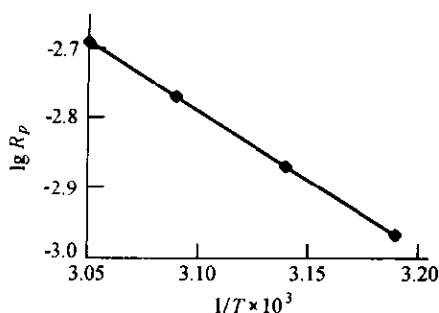


Fig. 1 $\lg R_p - 1/T$ plot of MMA polymerization
 $[\text{BPO}] = [\text{PERP}] = 4.1 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$, $[\text{MMA}] = 9.21 \text{ mol/L}$

见, 在 BPO 体系中添加 N, N-N-二甲基对甲苯胺(DMT), N, N-二甲基苯胺(DMA), PERP 都能缩短聚合反应的诱导期, 引发体系的活性顺序为 $\text{BPO-DMT} > \text{BPO-DMA} > \text{BPO-PERP} > \text{BPO}$. 说明含叔胺基结构的药物 PERP 能缩短聚合反应的诱导期, 但聚合速率不如芳香叔胺 DMT 和 DMA 快.

在 $40 \sim 50^\circ\text{C}$ 的温度下, 测出 BPO-PERP 体系引发 MMA 本体聚合的 R_p , 以 $\lg R_p$ 对 $1/T$ 作图得图 1 直线关系, 用 Arrhenius 公式算出 BPO-PERP 引发 MMA 聚合的表现活化能 E_a 为 41.8 kJ/mol . 表明在 PERP 存在下的 E_a 值要比单独用 BPO ($E_a = 85.8 \text{ kJ/mol}$) 的值要低, 比 BPO-DMT 体系 ($E_a = 35.9 \text{ kJ/mol}$) 的值

稍高, 因此 PERP-BPO 为一氧化还原引发体系.

2.2 聚合反应动力学

按一般测定聚合反应动力学的方法, 在 45℃ 温度下, 以 PERP-BPO 体系引发 MMA 本体聚合. 得到 R_p 对 $[\text{PERP}]^{0.5}$ 和 R_p 对 $[\text{BPO}]^{0.5}$ 的关系图 2 和 R_p 对 $[\text{MMA}]$ 的关系图 3. 由此得出 PERP-BPO 体系引发 MMA 聚合反应速率方程为: $R_p = K_p [\text{BPO}]^{0.5} [\text{PERP}]^{0.5} [\text{MMA}]^{1.0}$, 这一方程与典型的氧化还原引发体系的动力学方程一致.

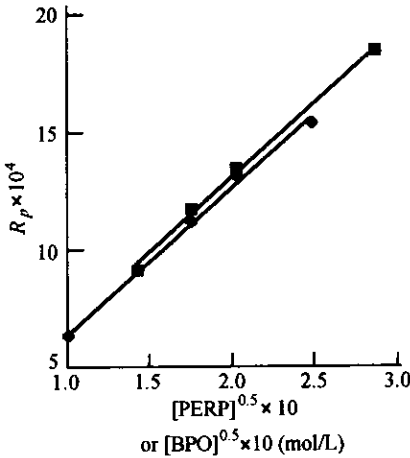


Fig. 2 $R_p - [\text{PERP}]^{0.5}, [\text{BPO}]^{0.5}$ plot of MMA polymerization, $[\text{MMA}] = 9.21 \text{ mol/L}$
■ $R_p - [\text{PERP}]^{0.5}, [\text{BPO}] = 4.1 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$
◆ $R_p - [\text{BPO}]^{0.5}, [\text{PERP}] = 4.1 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$

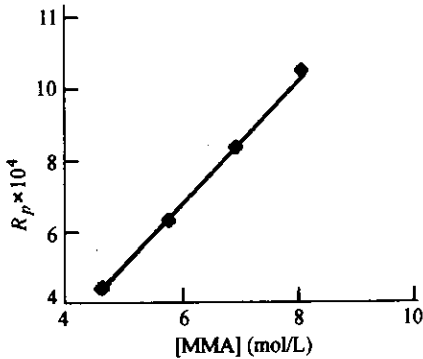


Fig. 3 $R_p - [\text{MMA}]$ plot of MMA polymerization
 $[\text{BPO}] = [\text{PERP}] = 4.1 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$

2.3 端基分析结果

PERO-BPO 体系引发 MMA 聚合时, 聚合物 PMMA 中胺端基值为 0.13~0.21 之间, 说明聚合物端基含有 PERP 碎片, 它是由 PERP 与 BPO 反应产生的自由基, 引发单体聚合而成为端基的.

2.4 分子量测定结果

我们还测定了 PERP-BPO 体系引发 MMA 聚合分子量, 研究 PERP、BPO、MMA 浓度及聚合温度对 PMMA 分子量的影响, 聚合物分子量用粘度法测定, 结果见表 2.

由此可见, PERP-BPO 体系引发 MMA 聚合时, PMMA 分子量随着 PERP 浓度及 BPO 浓度增加而减少, 随 MMA 浓度增加而增加, 随聚合温度增加而减少. 符合一般自由基聚合的规律. 且从 PERP 的浓度对 PMMA 分子量的影响可进一步证实, PERP 参与了聚合反应.

综上所述, 我们认为 PERP-BPO 体系与 DMT-BPO 体系的引发机理相似, 为氧化还原引发体系.

2.5 PERP-BPO 引发 HEMA 聚合反应热效应研究结果

为了观察奋乃静和有机过氧化物引发体系引发丙烯酸酯类单体聚合过程的反应热,

Table 2 The influence of polymerization condition on molecular weight of PMMA

$[\text{PERP}] \times 10^{-2}$ (mol/L)	$[\text{BPO}] \times 10^{-2}$ (mol/L)	$[\text{MMA}]$ (mol/L)	$T (^{\circ}\text{C})$	$M_w \times 10^{-4}$
2.05				13.4
3.08	4.10		45	10.1
4.10				8.3
	1.03			13.6
4.10	3.08		45	9.24
	4.10			8.13
	6.15			6.19
		4.61		4.58
4.10	4.10	5.76	45	5.48
		6.91		7.55
		8.06		10.6
			40	9.94
4.10	4.10		45	8.13
			50	7.78
			55	6.75

我们测定了 BPO、DMT-BPO 体系、PERP-BPO 体系分别引发 HEMA 聚合的温度-时间曲线。

根据文献[5]的报道,同一引发体系,选用不同的聚合单体,在相同的聚合条件下,其聚合过程的放热不同。我们发现,PERP-BPO 体系在 40℃ 的温度下,引发 MMA 聚合时,

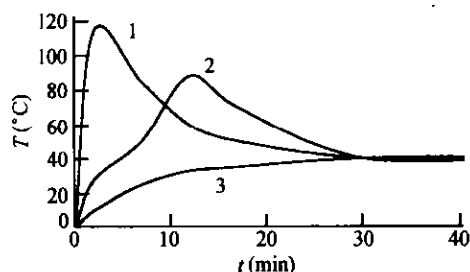


Fig. 4 Rising of temperature and time curve in the course of HEMA polymerization

$[\text{BPO}] = 4.1 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$, $[\text{Amine}] = 2.05 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$

1. DMT-BPO system; 2. PERP-BPO system; 3. BPO

反应速率缓慢,聚合过程放热平稳,在温度-时间曲线上无明显温度升高峰,在 24h 后, MMA 能聚合而成浅黄色的粘弹性体。但如果用 HEMA 作单体, PERP-BPO 体系在 40℃ 温度下引发其聚合时,聚合反应速度较快,聚合过程的温度升高明显(如图 4 所示)。所以我们选用 HEMA 为单体来研究 PERP-BPO 体系的聚合反应热效应。

从图 4 可见,分别用 DMT-BPO 体系和 PERP-BPO 体系,在 40℃ 温度下引发 HEMA 聚合时,曲线上都有一明显的峰(温升峰),且出峰时间较短,说明在聚合初期,反应即到达自动加速反应的阶段。而用纯 BPO 在 40℃ 温度下引发 HEMA 聚合时,曲线上无明显的温升峰,且得不到成型的聚合物。所以,PERP 与 DMT 一样对 BPO 引发 HEMA 的聚合有促进作用。从出峰时间长短的角度来看,PERP-BPO 体系的引发活性高于 BPO 低于 DMT-BPO 体系。

表 3 为当 BPO 与胺的摩尔比分别为 1.5/1, 1/1.5, 1/1, 1/0.5, 0.5/1 时,DMT-BPO 和 PERP-BPO 引发体系分别引发 HEMA 聚合过程放热的测定结果。

Table 3 The heat effect of polymerization of HEMA and appearance of PHEMA

Initiation system	[BPO] $\times 10^{-2}$ (mol/L)	[Amine] $\times 10^{-2}$ (mol/L)	Time of temp. rise (min)	Peak ($^{\circ}\text{C}$)	Appearance of PHEMA
DMT-BPO	6.15	4.10	a	a	Yellow solid ^b
	4.10	6.15	a	a	Yellow solid ^b
	4.10	4.10	2	84.8	Yellow solid
	4.10	2.05	2	73.7	Light yellow solid
	2.05	4.10	3.4	57.4	Light yellow solid
PERP-BPO	6.15	4.10	3	62.8	Light yellow solid
	4.10	6.15	5	36.0	Light yellow solid
	4.10	4.10	6	51.2	Light yellow solid
	4.10	2.05	12	48.0	Light yellow solid
	2.05	4.10	22.3	23.7	Light yellow solid

a. As soon as DMT and BPO were mixed in ice-salt bath, the polymerization of HEMA occur and polymeric tubes burst. So "Time of temp. rise" and "peak" cannot be tested; b. The color of PHEMA is uneven

由表 3 可知, PERP-BPO 体系能在 40°C 的温度下, 引发 HEMA 聚合形成固体聚合物, 且聚合过程放热温和(相对于 DMT-BPO 体系), 有利于应用在热不稳定性药物缓释基质的合成上。

2.6 含奋乃静缓释药膜制备及其释放的测定结果

以 PERP-BPO 体系引发 HEMA-MMA 共聚, 制备了含 PERP 缓释药膜, 对其释药规律进行了初步研究。结果表明, PERP-BPO 体

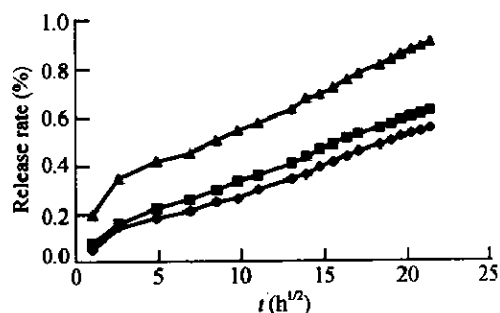


Fig. 5 The release of PERP from drug-membrane

Table 4 Composition and properties of drug-membranes containing PERP

NO	[BPO] (W/V %)	[PERP] (W/V %)	PERP/BPO (mol/mol)	Appearance of drug-membrane	Water absorption (wt %)
1-1	0.80	12.0	9.00	Transparent, harder	81.0
1-2	0.70	12.0	10.3	Transparent, harder	87.2
1-3	0.60	12.0	12.0	Transparent, hard	100

系可在 40°C 温度下, 引发 HEMA-MMA 共聚, 形成有一定吸水率和较好尺寸稳定性的药膜(见表 4), 而且所得的药膜能在 37°C 的蒸馏水中缓慢释药达 20 天(如图 5 所示)。

REFERENCES

- 1 Feng Xinde. Chinese J of Polym Sci, 1986, (2):109~118
- 2 Feng Xinde. Makromol Chem, Macromol symp, 1992, 63:1~18
- 3 Qiu Kunyuan(丘坤元), Zhang Zhanghua(张璋华), Feng Xinde(冯新德), et al. Acta Polymerization Sinica(高分子学报), 1992, 4:504~508
- 4 Wu Qiuren(吴秋纫). Preprints of The 4th China-Japan Symposium on Radical Polymerization, Chengdu, 1986, 156

- 5 Li Yaolan(李药兰), Liao Deqing(廖德馨), Wu Qiuren(吴秋纫), et al. J of Jinan University(暨南大学学报), 1991, 12 (3): 66~71
- 6 Zhou Xi(周 晔), Liao Deqing(廖德馨), Li Yaolan(李药兰), et al. J of Jinan University(暨南大学学报), 1992, 13 (3): 54~61
- 7 Qiu Kunyuan(丘坤元), Zhang Zhanghua(张璋华), Feng Xinde(冯新德), et al. Acta Polymerization Sinica(高分子学报), 1993, 2: 178~183

STUDIES ON PERPHEMNAZINUM(PERP) AND THE DRUG RELEASE MEMBRANCE CONTANING PERP

LI Yaolan, LIANG Yongmei, LIAO Deqing

(Department of Chemistry, Jinan University, Guangzhou 510632)

FENG Xinde

(Department of Chemistry, Peking University, Beijing 100871)

Abstract Perphemnazinium(PERP) with tertiary amino-group and benzoyl peroxide (BPO) initiation system, which can be applied in preparing the drug release membrane containing PERP, was studied. The rate of polymerization of methyl methacrylate (MMA) initiated by PERP-BPO system was determined, respectively. It was found that the presence of PERP could increase the rate of polymerization and shorten the induction peroid of polymerization. The order of activity of the amines in DMT(N, N-dimethyl toluidine) > DMA(N, N-dimethyl aniline) > PERP. The rate equation of MMA polymerization initiated by PERP-BPO was agreed well with the equation of polymerization with redox initiation system. The value of activation energy overall by PERP-BPO was obtained to $E_a = 41.8\text{kJ/mol}$ which is lower than that of BPO initiated. From the results of the end-group analysis and molecular weight determination, it is proved. That the PEP as an end-group of PMMA. Accordingly, the initiation step includes the addition of PERP radical to monomer and forms the end-group of polymerization. We also have done the relationship between temp exothermicity and time in the course of the polymerization initiated by PERP-BPO system. Based on this result, it is confirm of that the initiation mechanism of PEPR-BPO system is similar to that of redox system by DMT-BPO system. The release behavior of PERP from the drug membranes was parsued. It showed that the release of PERP could last at least 20 days.

Key words Drug release system, Perphemnazinium, Polymerization, Redox initiation system