

· 研究简报 ·

丙烯酸 β -羧乙酯-苯乙烯共聚物缩合异烟肼的合成及其水解释放研究*

陈 星 胡力平 焦书科

(北京化工学院应用化学系, 北京)

关键词 丙烯酸 β -羧乙酯、大分子酰胺(异烟肼)、中性-酸性水解释放

大分子载体药物是精细高分子合成的一个重要研究领域, 作为药物载体的大分子骨架需有良好的生物相容性及控制释放能力。本文采用具有较长柔性侧支链的丙烯酸 β -羧乙酯 (APA)-苯乙烯 (St) 共聚物作载体, 并通过羧基与抗结核药物异烟肼反应, 制备出毒性较低并能控制释放的大分子载体异烟肼药物。

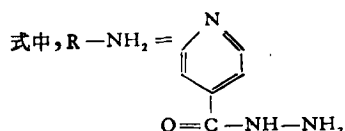
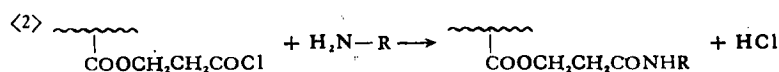
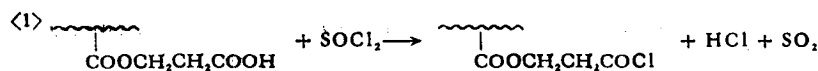
原料: APA-St 共聚物, 本实验室合成^[1], 异烟肼 (Isoniazidum), 河北承德制药厂。

载体酰胺(异烟肼)的制备: 首先合成大分子酰氯。在装有温度计、导气管和搅拌器的 100ml 三颈瓶中, 加入 1 克共聚物和 30—40ml 溶剂, 加热搅拌使其溶解, 在搅拌下于室温滴加 0.5—2ml SOCl_2 , 缓慢升温至 50—60℃, 反应 1—24 小时, 反应结束后放冷待用。随后制备载体酰胺。将异烟肼溶于少量 (5ml) 溶剂中, 在室温下加入到上述大分子酰氯溶液中, 于 50—60℃ 搅拌反应 4—34 小时, 反应结束后加入正庚烷使产物沉析, 沉析物用水洗涤数次, 置于真空烘箱于 50℃ 干燥 24 小时。得白色粉状聚合物。

产物分析: 产物结构用岛津 FTIR-4000 型、NICOLET-60SXB 型红外光谱仪测定; 异烟肼结合量用 MOD 1106 型元素分析仪分析; 大分子药物的水解速度采用岛津 UV-260 记录式紫外分光光度计测定; pH 值用 ZD-2 型自动电位滴定计测量。

1. 大分子酰胺(异烟肼)的合成

利用大分子侧链羧基可进行亲核反应的特性, 先将羧基转化为酰氯(反应<1>), 随后再使酰氯与异烟肼发生酰胺化反应(反应<2>), 制得 APA-co-St-异烟肼药物:



* 1987 年 9 月 6 日收到。

实验数据表明: 在酰氯化反应〈1〉和酰胺化反应〈2〉中, 共聚物侧基上的酯键均未发生反应, 所以反应〈1〉中大分子酰氯的收率可用 IR 谱中(图 1) 酰氯羰基峰 1800cm^{-1} 与羧酸羰基峰 1700cm^{-1} 吸收光密度 D_{1800}/D_{1700} 的比值, 或酰氯羰基峰、羧酸羰基与苯乙烯单元吸收峰 695cm^{-1} 光密度的比值 D_{1800}/D_{695} 、 D_{1700}/D_{695} 来表征; 而反应〈2〉中大分子酰胺(异烟肼)的收率可用酰胺特征峰(I 3400cm^{-1} , II 1640cm^{-1}) 与苯乙烯单元或酰氯羰基峰与苯乙烯单元吸收光密度之比值 D_{3400}/D_{695} 、 D_{1800}/D_{695} 来计算。 所得结果分别列于表 1, 2 中。

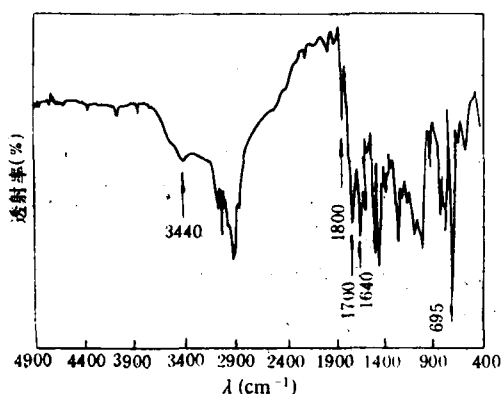


图 1 共聚物酰氯化和酰胺化的 IR 谱图

表 1 共聚物酰氯化的反应程度

反应时间(小时)	溶 剂	D_{1800}/D_{695}	D_{1700}/D_{695}	D_{1800}/D_{1700}
1	DMF	0.20	0.92	0.22
4	DMF	0.43	0.81	0.53
24	氯仿	0.38	0.75	0.51

反应条件: [共聚物] = 4.0g/100ml, $[\text{SOCl}_2] = 2.5\text{ml}/100\text{ml}$, $\eta_{\text{APA}} = 1.64$, $T = 42^\circ\text{C}$

表 2 大分子酰氯转化为酰胺的转化率

反应时间(小时)	D_{1800}/D_{695}	D_{3400}/D_{695}	转化率(%)
1	0.48	0.26	23
4	0.36	0.48	38
12	0.30	0.70	61

反应条件: 异烟肼 0.4g, 溶剂 CHCl_3 , $T = 50^\circ\text{C}$

从表 1, 2 的数据可见, 大分子的酰氯化反应可在良溶剂 DMF 和不良溶剂 CHCl_3 中进行。但在溶解性较差的 CHCl_3 中, 酰氯化反应较慢。而酰氯转化为酰胺的反应〈2〉则很容易进行。

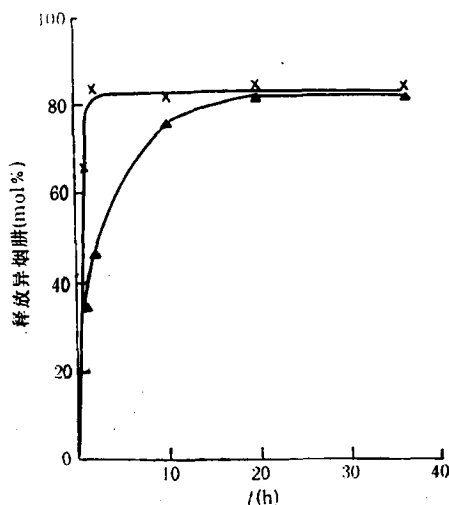


图2 P(AA-co-St)-异烟肼和 P(AA-co-St)-异烟肼的弱酸性水解速度

*: P(AA-co-St)-异烟肼, 异烟肼含量 17.16M%, Δ : P(AA-co-St)-异烟肼, 异烟肼含量 16.0M%,
水解条件: $T = 36^{\circ}\text{C}$, $\text{pH} = 6.5$.

此外,还在 DMF 中进行了大分子酸直接与异烟肼的酰胺化反应,于 60°C 反应 34 小时,大分子酰胺收率也可达 52%。

2. 大分子酰胺(异烟肼)的水解

共聚物的水解反应主要受温度和 pH 值的影响^[2],本文在接近生物体体温和 pH 的条件下,对制得的大分子酰胺进行了中性和酸性水解试验(用盐酸调节水溶液的 pH 值),并以载有异烟肼的丙烯酸(AA)-苯乙烯(St)共聚物 P(AA-co-St)作参比共聚物,在相同的条件下进行水解,所得结果绘于图 2,3 中。

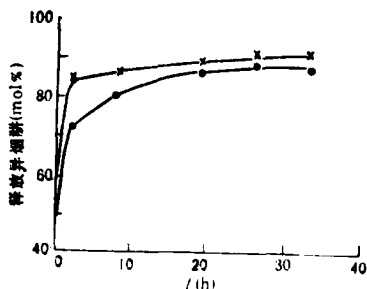


图3 P(AA-co-St)-异烟肼和 P(AA-co-St)-异烟肼的酸性水解速度

* P(AA-co-St)-异烟肼结合量 15.9 M% O P(AA-co-St)-异烟肼结合量 16.4M%
水解条件: $T = 36^{\circ}\text{C}$, $\text{pH} = 3.7$.

图 2, 3 数据表明,在弱酸性和强酸性条件,大分子酰胺水解均随时间的延长而增多,显示出控制释放的性质; pH 减小,水解速度增大,而且两种条件下均是 P(AA-co-St)-异烟肼比 P(AA-co-St)-异烟肼水解速度快,这显然是由于前者有两个可供水解的弱键(酯键和酰胺键),而且侧基较长,容易发生水解反应之故。

致谢 对饶国英、王桂花、董乐娟等同志在测试工作中给予的帮助表示谢意。

参 考 文 献

- [1] 陈 星,董乐娟,胡力平,焦书科,高分子学报,1988(4).
- [2] 李福绵,顾志伟,冯新德,科学通报,1981(17), 1054.

THE STUDIES ON SYNTHESIS OF CONDENSATION PRODUCT OF ACRYLOXYPROPIONIC ACID-STYRENE COPOLYMER AND ISONIAZIDUM AND ITS BEHAVIOR DURING THE PROCESS OF HYDROLYSIS

CHEN Xing, HU Liping and JIAO Shuke

(Department of Applied Chemistry, Beijing Institute of Chemical Technology, Beijing)

ABSTRACT

The synthesis of macromolecular-drug and its behavior during the process of hydrolysis at the temperature near that of human body were studied. β -acryloxypropionic acid-styrene copolymer was used as drug carrier and it reacted with the isoniazidum drug through macromolecular reaction. The IR analysis of products demonstrated that the conversion of carboxylic group could reach 61%. The results of neutral or acidic hydrolysis of P(St-co-APA) attaching isoniazidum showed that the hydrolysis of the macromolecular-drug could be controlled due to the particular structure of acryloxypropionic acid unit.

Key words β -acryloxypropionic acid, Macromolecular amide (isoniazidum), Neutral-acidic hydrolysis