

研究简报

含阿斯匹林的丙烯酸酯共聚物及其水解*

李福绵 顾忠伟** 李光武 冯新德

(北京大学化学系)

阿斯匹林是近年来发现具有抗血小板凝聚效应的普通药物。在酯基上含有阿斯匹林基团的亲水性丙烯酸酯聚合物的水解研究表明, 这些聚合物有可能作为控制释放阿斯匹林的生物相容性释放体系^[1-4]。本文合成了甲基丙烯酸 β -(乙酰水杨酰氧)乙酯 (HEMA-ASA) 与甲基丙烯酸 (MA) 的共聚物, 观察其水解行为, 以期寻找能够进一步控制释放阿斯匹林的生物相容性体系。(HEMA-ASA) 聚合物在碱性及酸性介质中的主要水解产物是阿斯匹林及少量的水杨酸, 已由紫外光谱分析得到证明^[3,4]。共聚物水解后的甲基丙烯酸 β -羟乙酯链节是众所周知的生物相容性材料。共聚配伍的甲基丙烯酸聚合物是高分子电解质, 侧链的羧基在水中解离后形成高分子负离子, 亦具有抗凝血性能^[5]。因此, (HEMA-ASA) 与 MA 的共聚物在水解释放阿斯匹林后留下的甲基丙烯酸 β -羟乙酯-甲基丙烯酸共聚物亦应是生物相容性体系。将甲基丙烯酸引入后, 可期望通过邻位基团效应对阿斯匹林基团的水解有所影响, 以便进一步控制其水解释放速度。

HEMA-ASA 的合成如前所述^[4]。其与 MA 的共聚物, 是按一定的单体比例配成 20 Wt% 的苯溶液, 加入单体重量 0.5% 的 AIBN, 通氮置换空气后, 在 60℃ 恒温槽中聚合而得。倾入甲醇中析出共聚物后过滤, 用甲醇洗涤 2-3 次, 在 50℃ 的真空烘箱中干燥, 产率约 70%, 共聚物组成用电位滴定法测定。水解反应及水解产物的测定如前文所述^[3]。所得结果如下。

1. 关于 P[(HEMA-ASA)-Co-MA] 的水解产物

共聚物在二氧六环-水 (9:1) 中于 60℃ 的水解, 不拘于共聚物的组成及水解介质的 pH 值, 水解产物中的阿斯匹林量总是高于水杨酸的量。如图 1、2 所示。在 37℃ 的水解产物中同样是阿斯匹林量高于水杨酸的量。由图 1 还可见在碱性介质水解中, 阿斯匹林的量为水杨酸的 6 倍, 而 HEMA-ASA 均聚物在同样条件下水解时, 阿斯匹林量与水杨酸比较接近^[3]。

2. 介质 pH 对水解的影响

尽管共聚物的水解产物不因水解介质的 pH 值影响, 总是阿斯匹林高于水杨酸, 但其水解速度却有明显的差异。图 3 中曲线 1、4 是 P[(HEMA-ASA)-Co-MA] 在 60℃, pH 分别为 7.70 及 1.20 时, 以阿斯匹林及水杨酸的释放总量表示的水解情况, 可以看到, 当

* 1983年7月16日收到。

** 现在通讯处: 中国计划生育委员会计划生育研究所, 北京。

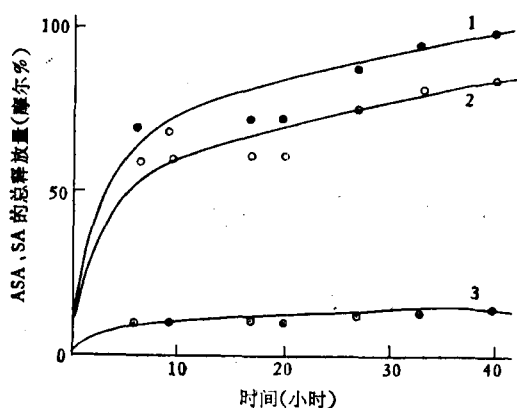


图1 P[(HEMA-ASA-Co-MA)] 在二氧六环水溶液中的水解

60°C, pH = 7.70

1. 总释放量; 2. ASA 释放量; 3. SA 释放量

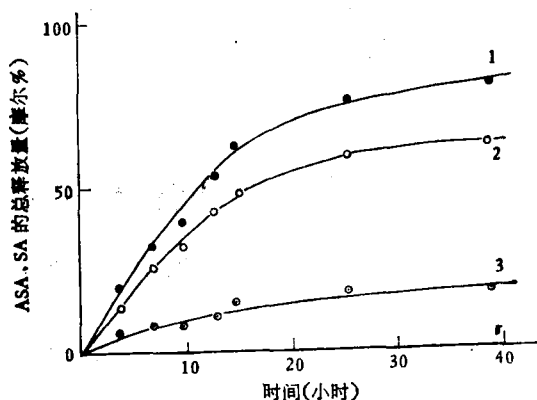


图2 P[(HEMA-ASA-Co-MA)] 在二氧六环水溶液中的水解

60°C, pH = 1.2

1. 总释放量; 2. ASA 释放量; 3. SA 释放量

MA 含量为 69.5% 的共聚物在 pH 1.20 下水解 10 小时的释放总量约为 60%，在 pH 7.7 下，其释放总量约达 75%。这是由于在高 pH 值的介质中，甲基丙烯酸的羧基解离成较多的 -COO^- 负离子，以邻近基团效应对酯基进行亲核进攻，从而促进了水解反应的进行。如下式所示：

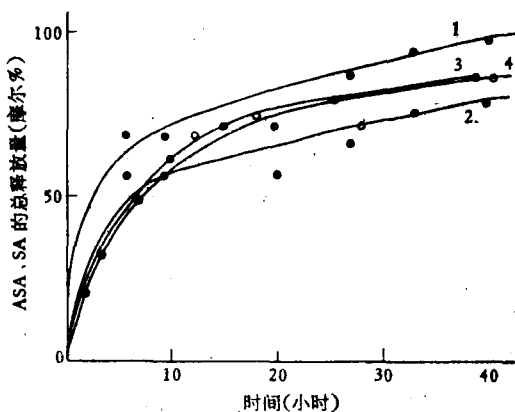
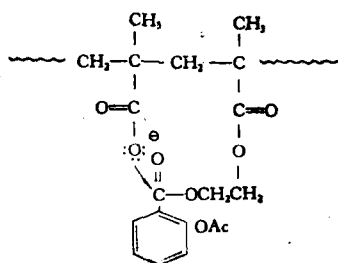


图3 不同组成的 P[(HEMA-ASA)-Co-MA] 在二氧六环水溶液中的水解

60°C, 共聚物中 MA 的百分含量:

1. 69.5%, pH = 7.70; 2. 58.1%, pH = 7.70;
3. 79.4%, pH = 1.2; 4. 69.5% pH = 1.2

3. 共聚物组成对水解的影响

图3表示不同组成的 P[(HEMA-ASA)-Co-MA] 在 pH 1.20 及 pH 7.70 的二氧六环-水 (9:1) 介质中的水解情况。由曲线 3、4 可以看到，在 pH 1.20 下，释放总量对共聚物组成依赖性不大。这是由于 pH 较低时，共聚物羧基大部分处于非离解状态，从而对水解反应影响不大。但在 pH 7.70 的介质中，甲基丙烯酸含量高的共聚物比含量低的水解速度快，如图 3 曲线 1、2。显然，羧基含量高的共聚物在高 pH 介质中，离解出的 -COO^- 离子多，以邻近基团效应促进了水解。

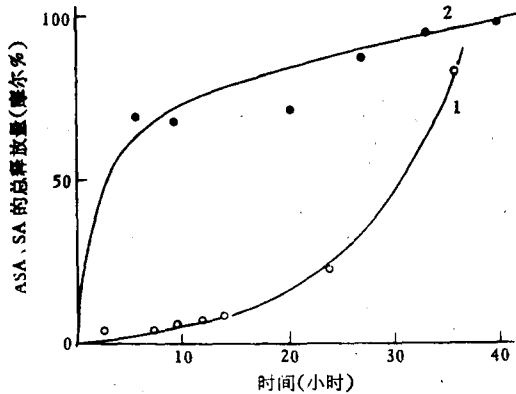


图4 P[HEMA-ASA] 和 P[(HEMA)-Co-MA] 在二氧六环-水溶液中的水解
60°C; pH=7.70

1. P(HEMA-ASA); 2. P[(HEMA-ASA)-Co-MA]

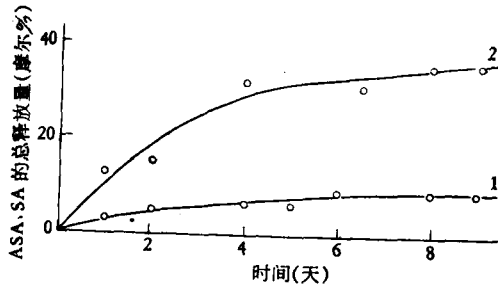


图5 P(HEMA-ASA) 和 P[(HEMA-ASA)-Co-MA] 在二氧六环-水溶液中的水解
37°C; pH = 1.20

1. P(HEMA-ASA); 2. P[(HEMA-ASA)-Co-MA] (MA: 58.1%)

聚合物链中不含有 MA 的 (HEMA-ASA) 均聚物水解更与共聚物 P[(HEMA-ASA)-Co-MA] 不同, 无论在 37°C 或 60°C 下水解, 以及水解介质 pH 变化, 都是共聚物比均聚物快。由图 4 可见, P(HEMA-ASA) 初期的水解速度甚为缓慢, 当水解反应 10 小时后, 其释放速度开始加快。在 37°C, pH 1.20 下, 均聚物与共聚物水解释放如图 5 所示。可以看到, 水解 40 小时后, 共聚物的释放速度约为均聚物的 3.5 倍。

据此, (HEMA-ASA) 与亲水性单体 MA 的共聚物, 改变组成可以有效地控制阿斯匹林的水解释放速度, 释放出阿斯匹林及水杨酸后的共聚物仍具有生物相容性, 从而为进一步控制释放阿斯匹林提供了可能性。

参 考 文 献

- [1] 李福绵、顾忠伟、冯新德, 科学通报, 1981, (17), 1054.
- [2] 李福绵、顾忠伟、冯新德, 高分子通讯, 1982, (2), 158.
- [3] 顾忠伟、李福绵、冯新德, 科学通报, 1982, (16), 989; 功能高分子学术论文报告予印集, 昆明, 1981 年 9 月, 20 页.
- [4] Gu, Z. W., Li, F. M., Feng, X. D., Bioment. Med. Div. Art. Organs, 1983, 11(2-3), 211.
- [5] Gilding, D. K., Green, G. F., Annis, D., Wilson, J. G., Trans. Am. Chem. Artif. Intern. Organs., 1978, 24, 411.

COPOLYMER OF 1-(ACETYLSALICYLYLOXY) ETHYL METHACRYLATE AND ITS HYDROLYSIS

Li Fumian, Gu Zhongwei, Li Guanwu and Feng Xinde

(Department of Chemistry, Peking University)

ABSTRACT

The copolymer of 1-(acetylsalicylyloxy)ethyl methacrylate (HEMA-ASA) with methacrylic acid (MA) has been prepared and the hydrolysis of this copolymer in dioxane-H₂O either in acidic or in alkaline medium, at 60°C or 37°C have been investigated. It was found that the chief product of hydrolysis is always aspirin with minor amount of salicylic acid. Due to its neighbouring effect, the hydrolysis rate of (HEMA-ASA)-MA copolymer markedly depends on its composition and the pH value of hydrolysis medium, i.e. the hydrolysis rate increases with increasing the mole fraction of MA in copolymer and the pH value of hydrolysis medium.