

· 研究简报 ·

聚酯 / 聚酸酐共混体系的降解和药物释放行为 *

唐爱军 贺晓晖 李福绵

(北京大学化学系 北京 100871)

关键词 聚癸二酸, 聚乳酸, 聚己内酯, 降解行为, 药物释放行为

聚酸酐, 特别是脂肪类聚酸酐由于其化学价键的水解活泼性, 是一类快速生物降解材料. 由于聚酸酐的水解机制是表面水解, 以聚酸酐为基体的药物送达体系可实现零级释放^[1]. 但是由于酸酐的熔融缩聚过程中的成环平衡和热分解反应, 难以得到分子量大的聚酸酐, 因而难以材料化^[2]. 我们将聚酸酐和另一类较为常用的生物降解性聚合物^[3~9]—聚乳酸和聚己内酯共混, 期望能够综合聚酯和聚酸酐的优点得到快速释放并且在一定时间范围内速度可控的生物降解性材料. 本文研究了聚癸二酸分别与聚乳酸、聚己内酯共混物的性质, 考察了以吲哚美辛、对硝基苯胺为模型药物的载药膜片在 0.1mol / l pH 7.4 的磷酸缓冲溶液中的降解和药物释放行为.

1 聚合物的制备

1.1 聚癸二酸(PSA)酐的合成^[2] 用乙酸酐法制得癸二酸酐预聚物. 粗制预聚物在甲苯中重结晶, 然后在 1 / 1 的干燥石油醚和乙醚混合物中浸泡过夜, 过滤后真空干燥, 得到纯预聚物. 在此预聚物中加入粒径 $< 50\mu\text{m}$ 的醋酸钨(0.5%)作催化剂, 在 180°C , $0.9 \times 10^4\text{Pa}$ 条件下熔融缩聚 90min, 反应中不断鼓入氮气. 将聚合物粗品溶于二氯甲烷, 滤去催化剂, 用石油醚沉淀, 然后用无水乙醚浸泡数小时, 过滤并真空干燥. 用 GPC 法测定分子量: $M_w = 8730$, $M_n = 1890$, $d = 4.6$.

1.2 脂肪聚酯的合成^[4] 聚乳酸(PLA)与聚己内酯(PCL)分别由丙交酯与己内酯在辛酸亚锡的催化作用下, 通过相应环状单体开环熔融聚合制得. 生成的聚合物溶解于二氯甲烷, 再用甲醇沉淀, 为纯净的聚合物. 以 GPC 法测定分子量:

PLA: $M_w = 45700$, $M_n = 32200$, $d = 1.4$; PCL: $M_w = 33400$, $M_n = 25760$, $d = 1.3$.

2 水解降解行为

2.1 聚合物的失重 以氯仿为共溶剂, 用溶液成膜法制成聚酯 / 聚酸酐共混物膜. 所得样片厚约 0.8—1.0mm, 将其裁成 $15 \times 8\text{mm}$ 的小片, 准确称重, 加入盛有 15 ml 0.1 mol / l pH 7.4 的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 - \text{KH}_2\text{PO}_4$ 缓冲溶液的小瓶中. 然后将小瓶置于 37°C 的恒温水浴槽中. 定期取出样片, 采用吸干表面并称重的方法测得样片的湿重(ww). 再将其真空干燥恒重后, 测干重(dw), 并用 GPC 法测得分子量.

2.2 不同聚酸酐体系的降解行为

2.2.1 PLA / PSA 体系 制成了四种不同 PSA 组成的 PLA / PSA 样片(见 Fig.1), 几种

* 1994-08-25 收稿; 国家自然科学基金资助项目

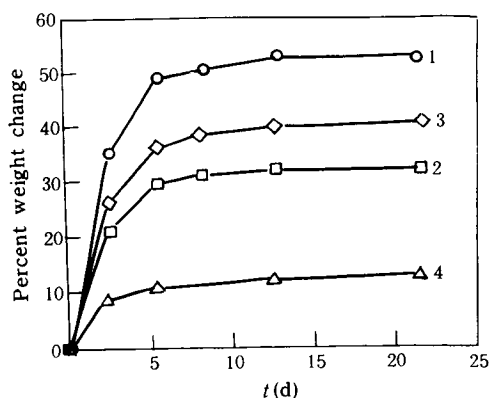


Fig.1 Weight change of solvent casting PLA /PSA strips as a function of degradation time

1. PLA /PSA (1 /1); 2. PLA /PSA (2 /1);
3. PLA /PSA (4 /1); 4. pure PLA

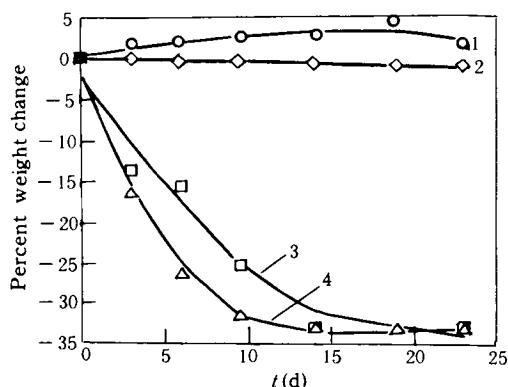


Fig.2 Weight change of solvent casting PCL /PSA strips as a function of degradation time

1. PCL, ww%; 2. PCL /PSA (13 /7), ww%;
3. PCL, dw%; 4. PCL /PSA (13 /7), dw%

样片降解过程中重量随时间的变化如 Fig.1 所示。所有样片重量均随时间减轻。PSA 越多, 样品降解越快, 但并不随 PSA 含量的变化成简单比例。5 天以后, 各样品的降解速度一致明显减慢。由于相对酸酐键来说, 酯键的水解稳定性好, 在我们考察的时间范围内 PLA 的降解量有限。所以我们认为, 降解初期, PSA 部分降解起主要作用; 后期由于 PSA 基本降解完毕, 因而降解速度明显减慢, 到第 21 天时, 各样品的失重分别达到 PLA /PSA (1 /1) 52.8%, PLA /PSA (2 /1) 40.8%, PLA /PSA (4 /1) 32.2%, PLA 13.5%。所有样品均保持物理形状的完整性。

2.2.2 PCL /PSA 体系 制成了 PCL, PCL /PSA (13 /7) 两种样片。从重量、分子量和 DSC 曲线等几方面对其降解行为进行了观察。

2.2.2.1 重量变化 体系重量随时间的变化如 Fig.2 所示。纯 PCL 样片基本不降解。但由于 PCL 的吸水性, 湿重随时间略有增加。含 35%PSA 的 PCL /PSA 共混物样片水解则很明显。最初降解较快, 速度随后减慢, 湿重也随之减小, 但湿重大于干重。随降解的进行, 聚合物的部分链段被破坏, 样片中孔隙增大, 用软滤纸吸干表面时, 较大孔隙中的水分也被吸干, 因此湿重和干重相近。

2.2.2.2 分子量分布的变化 分子量随时间的变化可由 GPC 监测。降解前, PCL /PSA (13 /7) 样品在 GPC 曲线上显示两个峰, 左边分子量较大的峰归属于 PCL, 另一个为 PSA。随着降解的进行, GPC 曲线上 PSA 峰逐渐减小而最后消失。PCL 峰位基本不变。由曲线变化说明, 共混样品中确实存在 PSA 的优先降解。

2.2.2.3 DSC 热分析结果 我们所取的样品量约 5mg, 降解前, PCL /PSA 共混物显示了两个熔融峰(57.3℃, 69.5℃), 峰位置分别对应于 PCL 和 PSA 均聚物。随着降解的进行, PSA 组分熔融峰面积迅速减小。DSC 的实验结果从另一个角度说明了共混物的水解降解首先是 PSA 组分的降解。

3 药物的释放行为

对于 PLA / PSA 体系, 我们选用了吲哚美辛和对硝基苯胺两种模型药物; 对 PCL / PSA 体系, 我们只使用了吲哚美辛. 紫外监测药物释放情况.

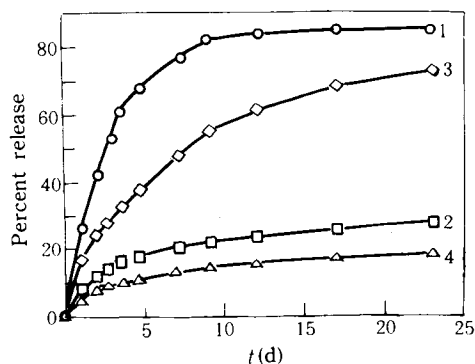


Fig.3 Release of p-NA (10% loading) from solvent casting PLA / PSA strips in 0.1mol / l pH7.4 phosphate buffer at 37 °C

1. PLA / PSA (1 / 1); 2. PLA / PSA (2 / 1);
3. PLA / PSA (4 / 1); 4. pure PLA

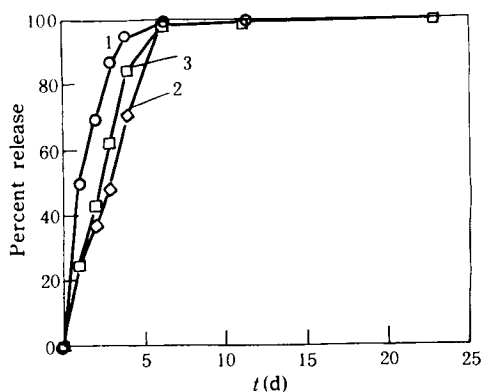


Fig.4 Release of indomethacinum (10% loading) from solvent casting PLA / PSA strips in 0.1 mol / l pH7.4 phosphate buffer at 37 °C

1. pure PLA; 2. PLA / PSA (2 / 1);
3. PLA / PSA (1 / 1)

3.1 PLA / PSA 体系

3.1.1 以对硝基苯胺为模型药物 PLA / PSA 体系释放行为(Fig.3) 开始, 各样品均出现所谓的“暴释现象”; 随后降解变得缓慢并趋于零. 随 PSA 比例增大, 样品的药物释放速度加快, 但不同样品变化的快慢不同. 我们认为, 共混物中 PSA 起着两种作用, 一是产生降解释放, 即 PSA 的降解而引起的药物释放, 二是诱发扩散释放, PSA 含量越

大, 这种表面缺陷越严重, 所以在开始几天, 50%PSA 含量样品的释放曲线比 30%PSA 含量的样品的释放曲线要陡.

3.1.2 以吲哚美辛作为模型药物 PLA / PSA 体系释放行为(Fig.4) 可以看出, 释放初期药物释放速度很快, 均在第六天左右基本释放完毕. 三种测定的样品中, 纯 PLA 意外地释放最快, 而另两种样品仍然遵循 PSA 含量越大, 释放越快的规律. 我们认为, 产生这种现象的原因可能是由于样片在溶液成膜过程中, 药物与 PLA 相容性不好, 导致药物表面富积, 从而致使扩散释放起主要作用的纯 PLA 释放速度最快, 而另两种样片由于聚酸酐的存在, 改善了药物的相容性, 使降解释放的作

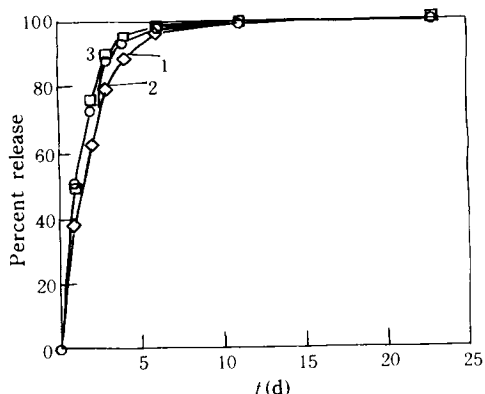


Fig.5 Release of indomethacinum (10% loading) from solvent casting PCL / PSA strips in 0.1 mol / l pH7.4 phosphate buffer at 37 °C

1. PCL; 2. PCL / PLA (2 / 1); 3. PCL / PSA (1 / 1)

用占主导地位。

总之, 从上面两种药物的释放行为可以看出, 药物的性质, 包括分子大小, 酸碱性; 结晶性, 相容性等, 可以显著地影响体系的释放行为。

3.2 PCL / PSA 体系

PCL / PSA 体系吲哚美辛的释放情况见 Fig.5。我们发现, 该体系的释放速度也非常快, 均在五天之内基本释放完毕。纯 PCL 样片的释放速度出人意料, 另两种共混样片仍符合 PSA 越多, 释放越快的规律。我们同样可以用聚合物及其药物的相容性加以解释。由于 PCL 比 PLA 具有更好的渗透性, 因而该体系释放速度更快。

参 考 文 献

- [1] Leong K W, Brott D C, Langer R. *J Biomed Mater Res*, 1985, **19**: 941
- [2] Albertson A C, Lundmark S. *Brit Polym J*, 1990, **23**: 205
- [3] Kulkarni R K, Moore E G, Hegyeli A F, et al. *Biomed Mater Res*, 1971, **5**: 169
- [4] Elings B, Gogolewski S, Dennings A J. *Polymer*, 1982, **23**: 1587
- [5] Chabon F, Vert M, Chaple S, et al. *Polymer*, 1983, **24**: 53
- [6] Holland S J, Tighe B L, Gould P L. *J Controlled Release*, 1986, **4**: 155
- [7] Benedict C V, Cook W J, Cameron J A, et al. *J Polym Sci*, 1983, **28**: 327
- [8] Benedict C V, Cameron J A, Huang S J. *J Polym Sci*, 1985, **28**: 335
- [9] Cook W J, Cameron J A, Bell J P, et al. *J Polym Sci, Lett Ed*, 1981, **19**: 159

BIODEGRADATION AND DRUG RELEASE BEHAVIOR OF A NOVEL POLYESTER / POLYANHYDRIDE BLENDS SYSTEM

TANG Aijun, HE Xiaohui, LI Fumian

(Department of Chemistry, Peking University, Beijing 100871)

Abstract Poly(sebacic anhydride) (PSA) was prepared from the mixed anhydride of diacid. PSA was blended with polylactone (PLA) and polycaprolactone (PCL) respectively. The blends were fabricated into film by solvent casting. Hydrolytic degradation and drug release experiments were carried out in 0.1 mol / l phosphate buffer pH 7.4 at 37 °C by examining the changes in weight, molecular weight, DSC curve. Indomethacinum and p-nitroaniline were used as model drugs. Samples with a higher portion of PSA showed higher degradation rate. Rate of release depended on the content of PSA and the properties of drug. All systems demonstrated burst release during the first few days.

Key words Poly(sebacic anhydride), Polycaprolactone, Biodegradation, Hydrolysis, Drug release