

# 低温辐射聚合制备聚合物药的 慢释放研究\*

杨月琪 刘钰铭 赵银 孙树门  
(上海科技大学,上海) (中国科技大学,合肥) (中国科学院化学研究所,北京)

## 摘 要

本文研究了低温辐射慢释放药的单体配比、药物含量及辐射剂量对药物释放速率的影响。结果表明,增加疏水性单体 MMA,可以有效地控制大分子量药物消炎痛的释放速率;增加 MMA 及 EDGMA,可以有效地控制小分子量药物 5-Fu 的释放速率;增加 5-Fu 的比例,可以降低 5-Fu 的释放速率;随辐射剂量的增加,聚合物药中 5-Fu 的释放量降低,二者之间成正比关系。

辐射加工是制备慢释放药物(聚合物药)的理想手段。这不仅在于制备过程不需要引发剂、反应不受相态限制、活性基分布均匀和易于控制,更重要的是可以选择玻璃化单体(即降低温度,无结晶产生,只呈玻璃态的单体,如甲基丙烯酸 $\beta$ -羟乙酯,简称为 HEMA)体系,反应可在接近玻璃化的低温下进行<sup>[1]</sup>。在这样低温下,从单体转化为聚合物,系近于固-固相反应,药物可均匀地固定于聚合物之中;此时链终止反应被抑制,聚合或聚合-交联速率很快;药物很少被破坏,容易根据需要制备成不同形状和释放速率的固定化药剂。基于上述优点,七十年代开始了辐射固定药物的研究<sup>[2,3]</sup>。嘉悦勳等进行了广泛深入的工作<sup>[4-9]</sup>,目前处于临床试用阶段<sup>[10-14]</sup>。

我们利用后效应聚合,采用与前人迥异的无溶剂污染、简便易行的两段辐照法制备颗粒状慢释放药。本文主要介绍单体配比、药物含量及辐照剂量对慢释放药颗粒中药物释放速率的影响。

## 试 验 方 法

### 1. 药物、单体及试剂

氟脲嘧啶(5-Fu),上海第十二制药厂生产;消炎痛,上海延安制药厂生产。甲基丙烯酸 $\beta$ -羟乙酯(HEMA)、甲基丙烯酸甲酯(MMA)、二甲基丙烯酸乙二醇酯(EDGMA)三种单体均为上海珊瑚化工厂生产的聚合级单体。磷酸二氢钾、结晶乙酸钠、柠檬酸三钠、

\* 1983年11月10日收到

异丙醇等试剂均为上海试剂一厂生产的 C.P. 级产品。

## 2. 慢释放药的制备

嘉悦勳等<sup>[7]</sup>曾利用单体与药物的混合体系在溶剂正丁烷中无溶解性而呈颗粒状,经辐照聚合后,除去溶剂,即得聚合物药颗粒。这种方法可能在聚合物药中带入溶剂污染。

我们不用溶剂,而是利用玻璃化单体具有强烈后效应的原理,进行两次辐照,制备出无污染并经严格消毒的颗粒状慢释放药。步骤是单体与药物共混,滴入液氮中凝固成颗粒。在液氮中辐照,所产生的自由基被“冻结”。离开辐照场,升温至 $-78^{\circ}\text{C}$ — $-55^{\circ}\text{C}$ ,此时,自由基“解冻”并引发聚合。一定时间后,聚合率达50%以上。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 再次辐照,使聚合完全。即得聚合物药颗粒。具体过程如下:

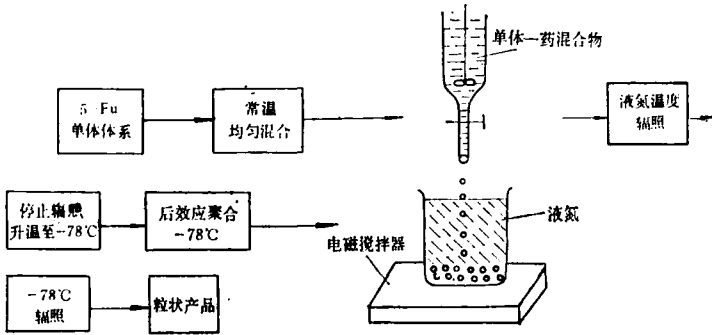


图1 两段辐照制备聚合物药颗粒

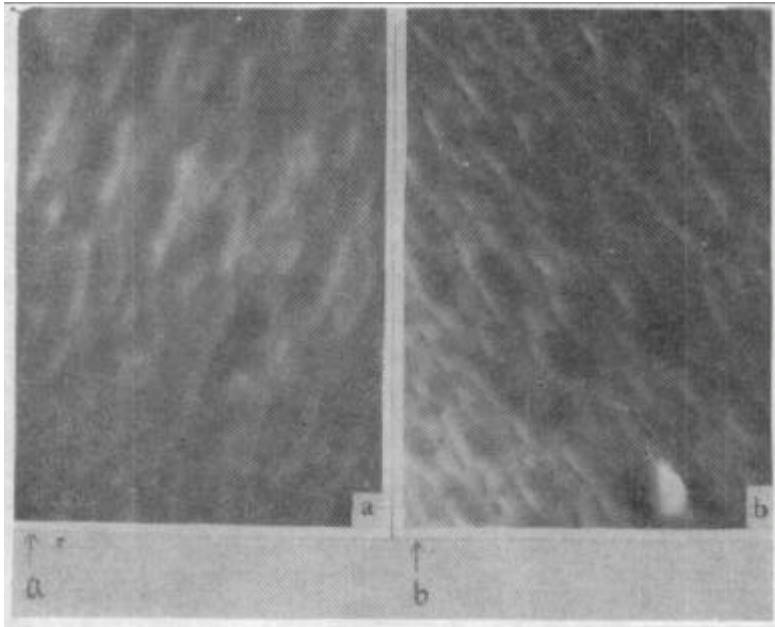


图2 聚合物药颗粒内部结构电镜照片(倍率10,000)  
(由上海第二医学院超微结构实验室用 H-700 透射电镜拍摄)

- a. HEMA (55%) + EDGMA (35%) + 5-Fu (10%)  
b. HEMA (40%) + EDGMA (25%) + MMA (22%) + 5-Fu (13%)

如此制得的颗粒,其构造为交联型的三维网状结构,5-Fu 均匀地分布于网格之中,这从颗粒内部截面的电子显微镜照片(图 2)可以清楚地看出。

### 3. 测试方法

(1) HEMA 中 EDGMA 含量测定用气相色谱法<sup>[4]</sup>。

(2) 5-Fu 慢释放体系的体外释放按照文献[16]的方法测定,消炎痛按照文献[17]的方法测定。

4. 辐射源 采用 1.3MeV, 100 $\mu$ A 的静电加速器,吸收剂量用下式计算:

$$D = \frac{I_e \cdot E \cdot t \cdot 10^3}{l \cdot b \cdot R}$$

式中:  $I_e$ ——电子束流,  $\mu$ A;  $t$ ——辐照时间,秒;  $E$ ——电子束能量, MeV;  $l$ ——Py 装置行程, cm;  $b$ ——扫描宽度, cm;  $R$ ——射程, g/cm<sup>2</sup>。文中不注明时,辐照剂量皆为  $5 \times 10^6$  rad。

## 试验结果及讨论

### 1. HEMA-EDGMA-5-Fu (或消炎痛)体系

亲水性单体 HEMA 在交联剂 EDGMA 存在下用电离射线辐照时发生聚合-交联反应而生成水凝胶,这种水凝胶由于 OH 基的作用,可以在其三维网状结构骨架之间的毛细孔中吸取一定的水份而发生溶胀,但不溶解。包埋于水凝胶之中的药物随着缓冲液或体液中水份的吸入而溶解、扩散并释放出来。

显然,水凝胶网格的大小和吸水量的多少对药物的释放速率起着决定作用,而这二者又由交联剂 EDGMA 的量所左右,即随着 EDGMA 量的增加,交联密度增大,网格孔径、膨胀程度和吸水性都减少,其结果是药物释放速率减慢。试验结果如图 3。

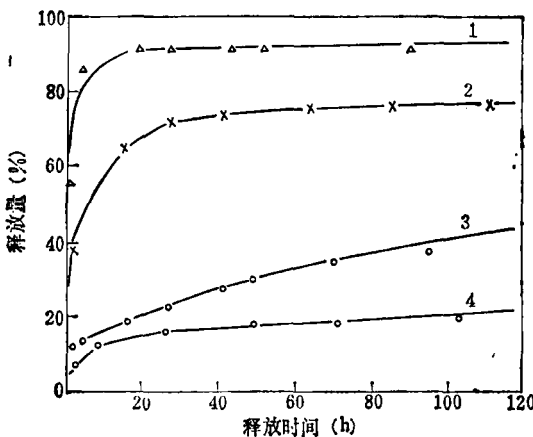


图 3 不同 EDGMA 含量对药物释放量的影响  
EDGMA% (1) 2.0; (2) 12.0; (3) 38.4 为  
5-Fu 释放曲线; (4) 38.4 为消炎痛释放曲线

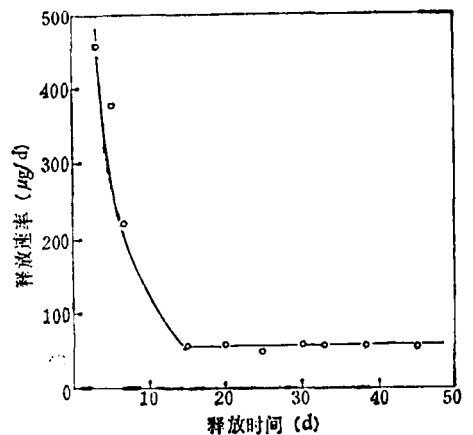


图 4 MMA(36.4%) + HEMA(60.6%) +  
EDGMA (3.0%) + 消炎痛体系中,消炎痛  
的释放量及速率

当 EDGMA 含量增至 38.4% 时,只释放出 20% 的消炎痛。这是因为水凝胶的交联密度大到一定程度时,其溶胀性很差,药物的溶解和扩散都变得很困难,尤其包埋于网格中心

的药物,其释放几乎全部被抑制。对于分子量大到 358 的消炎痛,实际上已不能穿过图 3 曲线(4)条件下形成的交联网格而释放出来。图中所给出的 20% 释放量,实际上是未能包埋于网格中存在于聚合物药表层的消炎痛。这从曲线(4)起始阶段很快的释放速率也证明了这一问题。

看来,仅仅增减交联剂不能完全达到控制药物的释放速率。

## 2. HEMA-MMA-EDGMA-5-Fu (或消炎痛)体系

如果在链段中引入一定量的疏水性单体(如 MMA),减少聚合物药的亲水性,而对其网状结构则影响较小。即降低药物在网状结构中的溶解速度,而对其扩散速度影响较少。这对于控制大分子量药物(如消炎痛)的释放速率是卓有成效的。如图 4 所示。

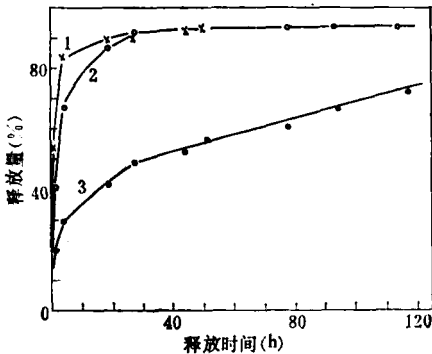


图 5 链段中 MMA 含量对 5-Fu 释放量的影响

- (1) MMA(0%) + HEMA(98%) + EDGMA(2%) + 5-Fu
- (2) MMA(25%) + HEMA(73%) + EDGMA(2%) + 5-Fu
- (3) MMA(50%) + HEMA(48%) + EDGMA(2%) + 5-Fu

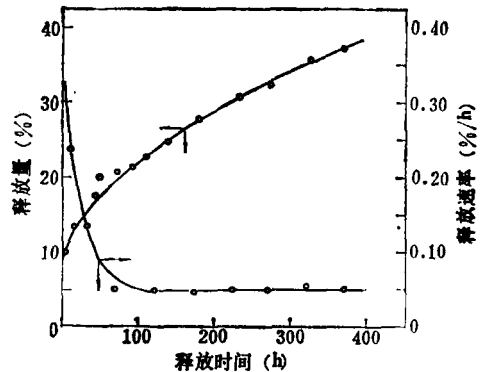


图 6 释放量、速率与时间的关系

- HEMA(36%) + EDGMA(30%) + MMA(24%) + 5-Fu(10%)

从图 4 可以看出,在该体系中,几天之后,消炎痛每天稳定的释放约 50 微克。同时链段中具有疏水性单体,聚合物的强度高而且具有一定的弹性。

对分子量小的 5-Fu, 只在链段中引入疏水性单体,达不到控制释放速率的目的。如图 5 所示。这是因为所研究的体系中,药物的释放主要由药物在网格中溶解,然后扩散出去。聚合物药中交联剂 EDGMA 很少,交联密度相对很小,5-Fu 的扩散几乎不受阻碍,包埋于网格中的 5-Fu 只要溶解,便立即可以释放至环境。除非大量引入 MMA,使聚合物药的亲水性降低很多,5-Fu 在网格中的溶解速率大大减慢,5-Fu 的释放速率也得到了了一定程度的控制,如图 5 曲线(3)所示。对于 5-Fu 类型分子量较小的药物,从药物的溶解和扩散两个方面考虑,在链段中引入一定量疏水单体的同时,再加入相当的交联剂 EDGMA,能够比较好地控制其释放速率。正如图 6 所给出的试验结果。

## 3. 5-Fu 含量的影响

在制备慢释放的聚合物药中,应该尽量减少其中非生物降解的聚合物,亦即聚合物药中药的含量越多越好。但是,体系中药含量比例增加,是否会加快其释放速率呢? 而在我

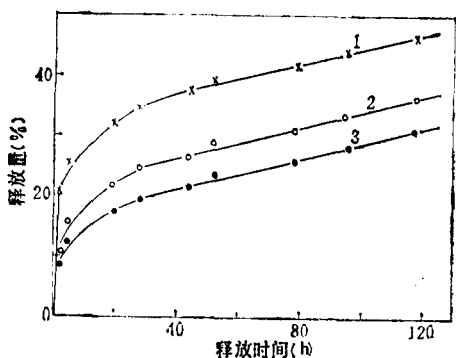


图7 不同 5-Fu 含量的释放曲线  
混合单体(%): 5-Fu(%)  
(1) 90.5:9.5  
(2) 80.5:19.5  
(3) 71.4:28.6

(混合单体组成: HEMA 61.6% + EDGMA 38.4%)

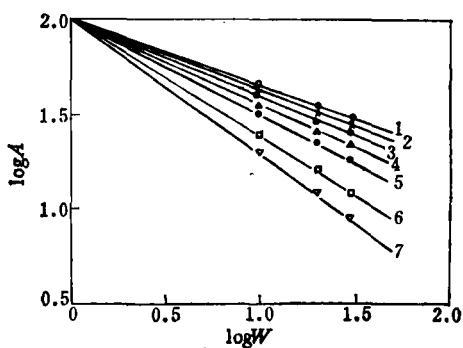


图8 5-Fu 含量(W)与释放百分含量(A)的关系  
释放时间: (1) 1.5小时; (2) 4.0小时; (3) 20小时; (4) 40小时; (5) 60小时; (6) 80小时; (7) 100小时

们的实验体系中恰恰相反,药含量增加,释放速率反而减少(见图7、图8)。

从图8可求得:

$$A = \frac{100 \cdot W^{0.2 \log t}}{W^{0.8}}$$

式中: A为总释放量(%); W为聚合物药中 5-Fu 含量(%); t为释放时间(小时)

上式明确指出: 释放时间  $t < 10^4$  小时, 释放量 A 随 5-Fu 含量 W 的增加而下降; 释放时间  $t = 10^4$  小时, 释放量 A 与 5-Fu 含量无关, 是时, 5-Fu 已全部释放; 释放时间

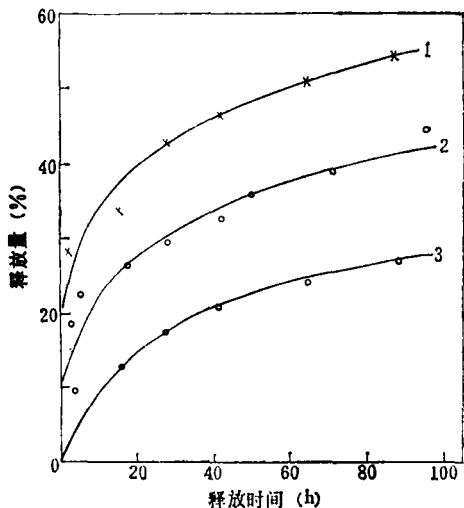


图9 辐照剂量对 5-Fu 释放量及速率影响  
HEMA (40%) + EDGMA (23%) + MMA (27%) + 5-Fu (10%); 剂量率 I = 1.43 × 10<sup>4</sup> rad/s.  
(1) 3 × 10<sup>4</sup> rad; (2) 5 × 10<sup>4</sup> rad; (3) 1 × 10<sup>5</sup> rad

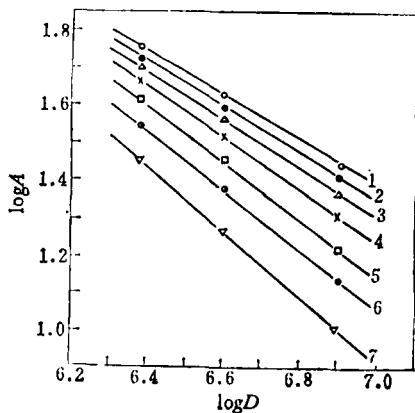


图10 辐照剂量(D)与 5-Fu 释放百分含量(A)的对数关系  
释放时间: (1) 100小时; (2) 80小时; (3) 60小时; (4) 40小时; (5) 20小时; (6) 10小时; (7) 1.5小时

$t > 10^4$  小时, 是不合理的, 因释放量  $A$  不可能  $> 100\%$ 。

这就是说, 在上述体系中, 当释放时间  $< 10^4$  小时, 增加 5-Fu 比例不但可以减少留在体内的聚合物残余, 同时降低释放速率, 延长作用效期, 这在任何情况下都是很有意义的。

对于这一结果, 可以从药物的溶解和扩散两个方面加以解释, 5-Fu 不溶于单体或聚合物, 而微溶于水。单体和辐照条件既定, 所得水凝胶的交联密度或网格大小基本不变, 包埋于其中的 5-Fu 含量增加时, 吸取的水份相应减少, 溶解的 5-Fu 亦随之减少; 同时 5-Fu 含量越大, 扩散阻力增加, 其释放量也相应减少。

#### 4. 辐照剂量对释放速率的影响

随着辐照剂量的增加, 交联密度增大, 网格减小, 颗粒的溶胀性和含水量降低, 包埋于网格中药物的溶解和扩散都受到抑制, 释放速度下降。试验结果示于图 9。

5-Fu 的释放量与辐照剂量之间存在着如图 10 的直线关系。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Kaetsu, I., *Applied Polymer Symposium*, 1975, 26, 165.
- [ 2 ] Masaru Yoshida, Minoru KumaKura, et al., *Polymer*, 1978, 19, 1375.
- [ 3 ] Masaru Yoshida, Minoru KumaKura, et al., *Polymer*, 1978, 19, 1379.
- [ 4 ] 日公昭, 55-85516(1980, 6, 27).
- [ 5 ] 日公昭, 57-9709(1982, 1, 19).
- [ 6 ] Kaetsu, I. Yoshida, M. et al., *J. Biomedical Materials Research*, 1980, 14, 185.
- [ 7 ] Yoshida, M. KumaKura, M. Kaetsu, I. *J. Pharmaceutical Sciences*, 1979, 68, 628.
- [ 8 ] 浅野雅春, 吉田勝ウ, 高分子论文集, 1982, 39, 327.
- [ 9 ] 浅野雅春, 吉田勝ウ, 高分子论文集, 1982, 39, 333.
- [ 10 ] 吉田勝, 浅野雅春ウ, 高分子论文集, 1982, 39, 285.
- [ 11 ] 浅野雅春, 吉田勝ウ, 高分子论文集, 1982, 39, 621.
- [ 12 ] Yoshida, M. Asano, M. Kaetsu, I. et al., *Biomaterials*, 4, 33 (1983).
- [ 13 ] 嘉悦勳, 山田明夫, 化学の領域増刊, 1982, 135, 173.
- [ 14 ] Yoshida, M. Asano, M. Kaetsu, I. et al., *Polym.*, 1982, 14, 941.
- [ 15 ] 杨月琪, HEMA 中 EDGMA 的色谱定量分析, 1982 年(未发表).
- [ 16 ] USPXX, Official Monographs Fluorouracil, C. P. 332-333.
- [ 17 ] USPXX, (Official Monographs/Indomethain). P. 399-400.

## STUDY ON THE DRUG RELEASE FROM POLYMER-DRUG COMPOSITES PREPARED BY RADIATION-INDUCED POLYMERIZATION AT LOW TEMPERATURE

YANG Yueqi LIU Yuming

*(Shanghai University of Science and Technology, Shanghai)*

ZHAO Yin

*(University of Science and Technology of China, Hefei)*

SUN Shuman

*(Institute of Chemistry, Academia Sinica, Beijing)*

### ABSTRACT

This paper reports the effect of monomer composition and drug content in the polymer-drug composite on the drug release rate. The polymer-drug were made by radiation-induced polymerization in a supercooled state at low temperature using monomers in glassy state. The major results obtained are:

1. The release rate of drug such as indomethacin, whose molecular weight is large, could be controlled efficiently when the hydrophobic monomer MMA in the polymer-drug composite was increased.

2. The release rate of drug such as 5-fluorouracil, whose molecular weight is small, could be controlled efficiently when the MMA and EDGMA in the polymer-drug composite were increased.

3. The release rate of 5-fluorouracil decreased with increasing ratio of 5-fluorouracil in the polymer-drug composite.

4. The amount of drug release from polymer-drug decreased with the rising of radiation dose.