

· 医院药学 ·

辐射聚合制备毛果芸香碱—水凝胶 释放体系的研究

浙江省技术物理应用研究所 赵曼云 赵小朵 王永常 戚钰岳
浙江省测试技术研究所 朱 岩

摘 要 本文研究的药膜是在室温条件下将含药的单体放在模具中进行辐射交联聚合。该法工艺简便，药膜纯度高不带任何引发剂残余物。我们研究了基质含水率、药物含量、辐射剂量率及总剂量对药物释放速率的影响。结果表明：药物的释放量随着基质含水率及药含量的增加而增加，随着交联剂用量及辐照剂量率和总剂量的增加而降低。药物在剂量率为 $6.46 \times 10^3 \text{ Rad/sec}$ 及总剂量为 $1.28 \times 10^6 \text{ Rad}$ 条件下辐照与未经辐照处理的药物进行了红外及紫外对比试验，结果表明：辐照对药物结构没有明显的影响。

引 言

试验方法

用聚合物控制药物释放近廿年来已迅速发展，应用的范围亦越来越广。在眼科临床首先使用的是美国 ALZA 公司研制的“Ocusert”治疗青光眼的聚合物—药物体系，它是用 EVA 共聚物做骨架制成药膜^[1]。1978 年 Merck 提出一种能生物降解的羟丙基纤维素聚合物体系，它可嵌入眼睑部位，一天后慢慢降解使眼睛产生连续的润滑作用和泪膜的稳定性^[2]。近来又报导了以水凝胶作载体的治疗眼疾病药物释放体系，呈现平稳释放效果^[3-5]。国内近年来亦开展了对治疗眼疾病的聚合物—药物缓释体系的研究工作^[6-8]。上述工作多是用化学聚合法。本工作采用了 70 年代的新技术—辐照聚合固定药物，特点是在室温、低剂量进行辐射聚合交联，工艺简单，由于不用引发剂所以药膜纯度高，经辐照的药物无结构改变，患者使用无痛苦感觉，它比通常治疗青光眼每天滴数次匹鲁卡品眼药水方便，效果好，副作用小。

一、药物、单体及试剂

硝酸毛果芸香碱 上海医药采购供应站
甲基丙烯酸 β -羟乙酯 上海珊瑚化工厂
聚合级单体

双甲基丙烯酸乙二醇二酯 本组合成
 $n_D^{25} = 1.4512 \pm 0.0002$

聚乙烯基吡咯烷酮 上海试剂分装厂

二、药膜的制备

将药物在单体中溶解后加入少量交联剂及其它组份，混合均匀后滴加至模具中，放至 1.3 Mev、100 μA 的静电加速器中进行辐照聚合，反应完毕进行热处理，脱模后即得到含药物膜片。

三、药物的标准曲线

精确称取硝酸毛果芸香碱 40mg，溶于 200ml 重蒸馏水配成 0.2mg/ml 溶液，再稀释成 0.04、0.03、0.02、0.01、0.005mg/ml 的浓度，用岛津 UV-3000 紫外光谱仪测 208.2nm 处各浓度吸收值分别为 1.844、

1.423、0.960、0.471、0.221，用线性回归方程得到好的线性关系。药物浓度与紫外吸收的数学关系式为： $C(\text{mg/ml}) = 2.1373 \times 10^{-2} A$ 。

结果和讨论

亲水性单体甲基丙烯酸 β 羟乙酯加入药物和少量交联剂进行辐射交联聚合可制成各种含药量的药膜。硝酸毛果芸香碱在水中易溶，将它包埋在亲水性凝胶中可形成均匀透明的药膜，并能在缓冲液中进行溶解扩散而达到平稳的释放速率(图1)。从实验结果看(图2及图3)，它在蒸馏水中(37℃)的释放速度随着基质的含水量及药物含量的增加而增加，起始的二天药物释放较快是由于爆破效应引起的，然后释放速率趋向平稳。

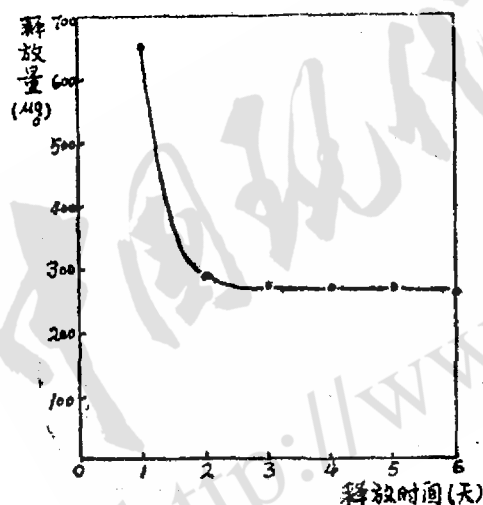


图1 药物在生理盐水中的释放曲线

由于聚甲基丙烯酸 β 羟乙酯的侧链端羧基存在，所以水凝胶网格中可吸取一定量水份使其溶胀而不溶解，而网格大小对吸水量及药物释放速率都起着重要作用。控制水凝胶网格大小可用交联剂来调整。实验结果(图4)表明，随着交联剂用量增加药物释放速率下降。交联剂用量超过20%则药物的溶解

性降低，得到的是非均相的药膜，在浸泡释放过程中药膜易碎裂使释放速率大大增加而不能达到稳定释放。

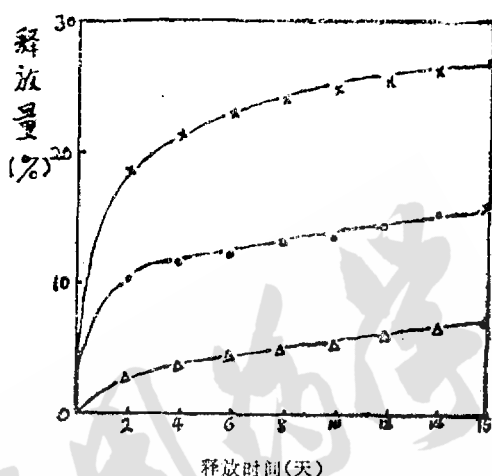


图2 基质含水率对药物释放量的影响

×——含水率54.4% ●——含水率44.5%
△——含水率38.0%

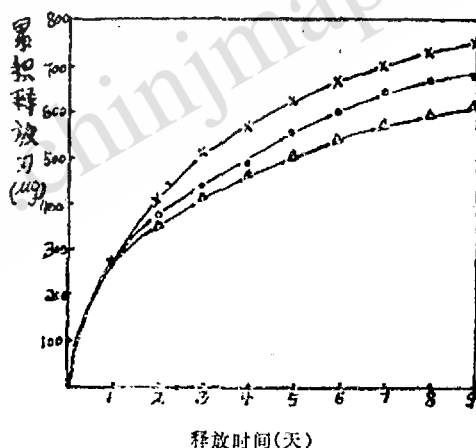


图3 含药量与药物释放量关系

×——含药量6% ●——含药量2%
△——含药量1%

另一种控制交联密度的方法是调整辐照总剂量及剂量率。实验结果(图5及图6)表明：随着辐照剂量及剂量率的增加，水凝胶的网格变小吸收水份降低，致使药物释放速率下降。

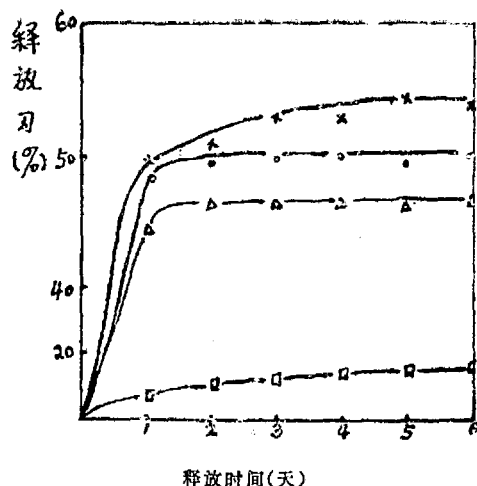


图4 交联剂含量对释放量关系

× — • — △ — □ — 分别表示交联剂含量 1%、3%、10%、20%

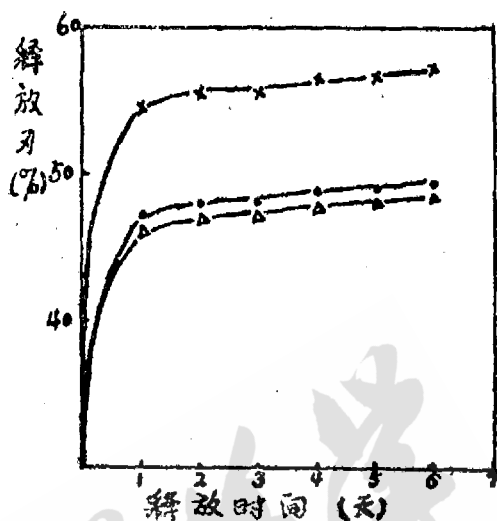


图5 剂量对药物释放的影响

× — 0.55 × 10⁶Rad • — 1.10 × 10⁶Rad
△ — 1.28 × 10⁶Rad

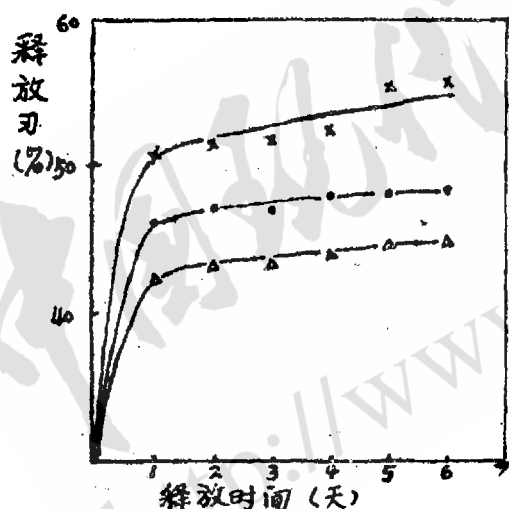


图6 剂量率对药物释放量影响

× — 3.23 × 10³Rad/sec • — 4.44 × 10³Rad/sec
△ — 9.48 × 10³Rad/sec

结 论

1. 采用辐射聚合交联制备毛果芸香碱药膜方法简便、纯度高、透明度好，二天后基本达到平稳的释放速度。

2. 实验结果表明随着基质含水量及药

物含量的增加则释放量加大。随着基质中交联剂用量增加则释放量降低，但交联剂含量超过20%则制成药膜易碎裂以致无法控制释放量。

3. 实验结果表明用辐照剂量及剂量率控制药物释放量效果好，而且药物释放量平稳。

4. 纯药物辐照前后红外分析结果(图7)表明：低剂量率及总剂量辐照对药物结构基本没有影响。药物经聚合包埋后将释放的药物进行紫外测试其出峰不发生位移。药膜经临床试用具有好的疗效。

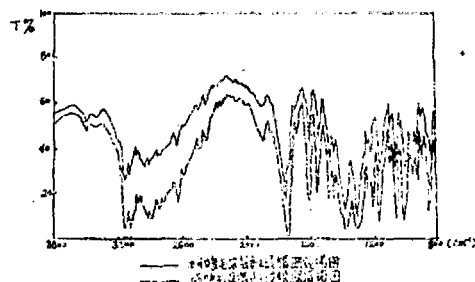


图7

参 考 文 献

- [1] Armaly. M, Fand Rao. K. R., Ophthal.
12, 491(1973)
[2] Katz J. I., Kaufmann H. E, Brosbing
B. and Katz I. M., Ophthalmology 85.
787(1978)
[3] Wazs Georges, Mesland. Jean Claude.

- CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier
Syst 2(3), 275~89(1986)
[4] Zatloukal. Z, Dolezal. P, Sklubalova,
Z. Cesk. Farm. 1986, 35(4), 168~70.
Cesk. Farm. 1986, 37(7), 318~21.
[5] Pekala W., et al., Radiat. Phys. Chem.
1986, 27(4), 275~85

Study on Radiation-Polymerization For Pilocarpine-Hydrogel Slow Release System

Zhao Manyun, Zhao Xiaoduo, Wang Yongchang, Qi Juyue.

(Institute of applied technical physics of Zhejiang province)

Zhu Yan

(Testing technology institute of Zhejiang province)

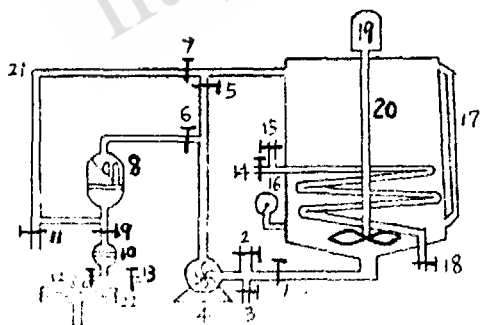
Abstract

preparation of drug-membrance of pilocarpine-HEMA (hydroxyethyl methacrylate) by radiation-crosslinking polymerization is discussed.

The affection of content of water and drug in the matrices, irradiation dose and dose rates on rate of drug release were investigated. The results have showed:

1. The quantities of drug release will be increased with the content of water and drug in the matrices and be decreased with the increasing of quantities of crosslinking agent and irradiation dose rates.
2. The difference of IR and UV spectrum of irradiation drug was not obvious when samples were irradiation or not. with dose rates of 6.46×10^3 rad/sec, and cumulative dose 1.28×10^6 rads It shows the properties of drug were not changed due to irradiation.

Key words: hydrogel, pilocarpine, slow release, radiation-polymerization.



附图：输液浓、稀配过滤装置示意图

- 1、出液阀；2、蒸馏水阀；3、11、排水阀；
4、离心泵；5、6、7、9、12、13、操作阀；
8、过滤器；10、滤球组；14、蒸气阀；
15、冷却水阀；16、温度表；17、液位计；
18、排气水阀；19、搅拌器；20、配料桶；
21、回流管；22、微孔滤膜器。

• 此图原文见本刊第5卷第4期第29页“一组加压过滤装置在输液浓配、稀释中的连用初探”。