

DOI:10.3969/cmba.j.issn.1673-713X.2009.04.003

体外研究聚合物 P (DLLA-co-TMC) 的降解性能与释药行为

杨丹, 杨立群, 关艳敏, 李焱, 李建新

【摘要】

目的 研究 P (DLLA-co-TMC) 聚合物的体外降解性能与释药行为, 且探讨该聚合物作为长效避孕释放载体的可行性。

方法 以 PBS 溶液为溶媒研究 P (DLLA-co-TMC) 的降解性能; 以 P (DLLA-co-TMC) 聚合物为载体制备含孕二烯酮的载药片, 并通过蒸馏水浸泡载药片研究载药体系的体外释药行为。

结果 P (DLLA-co-TMC) 聚合物前期降解较慢, 第 30 天和第 90 天失重率分别为 10.0% 和 12.3%, 后期降解速率较快, 第 120 天的失重率为 59.3%; P (DLLA-co-TMC) 的载药片前期释药速率较大, 出现“暴释现象”, 后期释药速率减缓并逐渐趋于平稳, 第 100 天时累计释放率为 5.64%。

结论 P (DLLA-co-TMC) 聚合物降解性能良好、释药效果明显, 有望通过体内研究使含孕二烯酮的 P (DLLA-co-TMC) 聚合物载药系统应用于长效埋植避孕。

【关键词】 生物相容性材料; 药物释放系统; 孕二烯酮

www.cmbp.net.cn

中国医药生物技术, 2009, 4(4):253-256

高分子材料正日益广泛地应用于医学领域, 可降解高分子材料已经在手术缝合线^[1]、人造皮肤^[2]、神经导管^[3]、药物控制释放^[4-9]等许多领域得到了应用。聚乳酸为合成高分子材料, 具有优良的生物相容性和生物降解性, 无毒、无刺激性、强度高、可塑性强、易加工成型, 易被自然界中的多种微生物或动植物体内的酶分解, 最终形成水和二氧化碳, 不污染环境, 因而被认为是最有前途的生物可降解高分子材料。但是, 随着聚乳酸应用领域的不断扩展, 单纯的聚乳酸均聚物已不能满足人们的需要。因此, 人们开始将乳酸与其他单体共聚改性, 通过调节共聚物的相对分子量及共聚单体种类与配比等控制降解速度。非晶态外消旋聚乳酸(PDLLA)降解速度很快, 但体内侵蚀后机械强度很快下降, 不适合应用于长效药物释放和外科缝合线, 为了克

服 PDLLA 的疏水性^[10-11]、降解速度快^[12]的缺点, 本研究试图探讨新型可降解材料 P (DLLA-co-TMC) 聚合物体外的降解性能, 并以该聚合物为基料加入避孕药物——孕二烯酮制成薄片状缓释药片, 研究 P (DLLA-co-TMC) 的体外释药行为。

1 材料与方法

1.1 主要材料和仪器

P (DLLA-co-TMC) 聚合物 (DLLA:TMC = 50:50, 数均相对分子量 (Mn) = 89 127) 购自山东济南岱罡生物科技有限公司; 孕二烯酮 (纯度 99%) 购自北京紫竹天工科技有限公司; 其他试剂均为国药集团化学试剂有限公司分析纯试剂。Lambda Bio 20 紫外分光光度计为美国 PE 公司产品; ZHWY-1102C 双层小容量恒温培养摇床为上海智城分析仪器制造有限公司产品; GPC-515 凝胶色谱仪为美国 WATERS 公司产品; CPA1003S 型电子分析天平为德国赛多利斯股份公司产品; DZF-6050 真空干燥箱为上海一恒科技有限公司产品。

1.2 方法

1.2.1 材料的降解 将质量 (m_1) 分别为 0.0840、0.0836、0.0847 g 的 P (DLLA-co-TMC) 聚合物样品条装入 50 ml 具塞三角瓶中, 同时分别加入 20 ml PBS 溶液 (pH = 7.4), 于 (37 ± 1) °C 条件下恒温振荡, 振幅为 65 次/分, 每天振荡 8 h, 每 5 d 更换 1 次等体积的 PBS 溶液, 分别在 10、30、60、90、120 d 时取出 3 个样品, 用滤纸吸干水分, 真空干燥至恒重, 称量 (m_2)。根据公式 $m(\%) = (m_1 - m_2) / m_1$ 计算材料质量的失重率。

1.2.2 孕二烯酮浓度标准曲线的绘制 准确称取孕二烯酮 7.3 mg, 用 85% 乙醇溶解后, 定量稀释至 50 ml 容量瓶内, 分别取 0、0.2、0.4、0.6、0.8、

基金项目: 国家科技支撑计划 (2006BAI03B05)

作者单位: 110031 沈阳, 辽宁省计划生育科学研究院药物研究室

通讯作者: 李建新, Email: jxinl@vip.sina.com

收稿日期: 2009-04-07

1.0 ml 至不同的 10 ml 容量瓶内,再用 85% 乙醇定容至 10 ml,这时孕二烯酮的浓度范围为 0 ~ 14.60 $\mu\text{g/ml}$ 。85% 乙醇为空白对照,各溶液在波长 240 nm 处测定吸光度 (A) 值,以孕二烯酮的溶液浓度 (C) 为横坐标, A 值为纵坐标,绘制 A - C 标准曲线,经线性回归后得标准曲线的回归方程。

1.2.3 药物的装载及释放 分别准确称取共聚物 P (DLLA-co-TMC) 5.0 g 和孕二烯酮 1.0 g,用 CHCl_3 完全溶解,置于培养皿中采用自然挥发法,成片后揭下裁成规格为 40.0 mm \times 5.0 mm \times 0.6 mm 的药片。取 3 片作为 3 个平行样品,载体材料做空白样品,分别用 20 ml 蒸馏水浸泡, (37 \pm 1) $^\circ\text{C}$ 下恒温振荡,振幅为 65 次/分,每 24 h 换 1 次等体积蒸馏水,释放曲线平稳后,改为 1 周更换 1 次等体积蒸馏水,波长 240 nm 处测定 A 值,按回归方程计算释药量。

$$\text{药物释放量计算公式: } M = \left(\frac{A-b}{a} \right) \times v$$

$$\text{药物释放率计算公式: } \frac{M}{m} \times 100\%$$

式中: M : 药物释放量 (μg); A : 吸光度; m : 载药量 (μg); a : 孕二烯酮标准曲线斜率; b : 孕二烯酮标准曲线截距; v : 浸泡药物溶液体积 (ml)。

2 结果

2.1 材料的降解性能

聚合物 P (DLLA-co-TMC) 的体外降解曲线如图 1 所示,在降解过程中,随降解时间增加,失重率逐渐增大, P (DLLA-co-TMC) 在 30、90、120 d 的失重率分别为 10.0%、12.3%、59.3%;且 P (DLLA-co-TMC) 在前 10 d 降解较快,在 11 ~

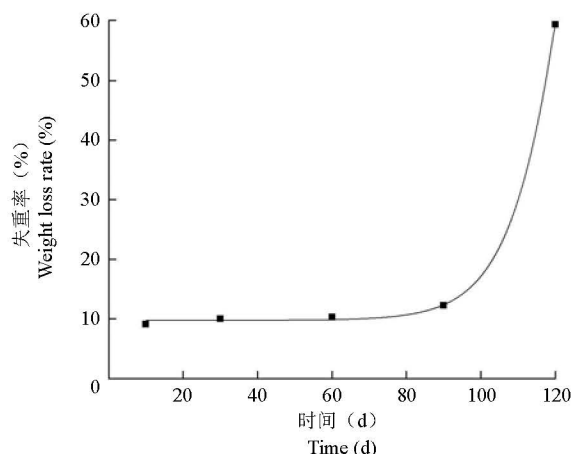


图 1 P (DLLA-co-TMC) 的体外降解曲线

Figure 1 The weight loss rate of P(DLLA-co-TMC) *in vitro*

90 d 降解缓慢,90 d 之后降解速率快速增加。

2.2 孕二烯酮标准曲线

A - C 标准曲线如图 2 所示。在本实验条件下,该体系线性回归方程为: $A = 0.06C - 0.0473$ ($r = 0.9995$),由相关系数可知,0 ~ 14.60 $\mu\text{g/ml}$ 范围内线性关系良好,符合朗伯-比尔定律。根据标准工作曲线,即可查出溶液中的待测孕二烯酮的浓度。

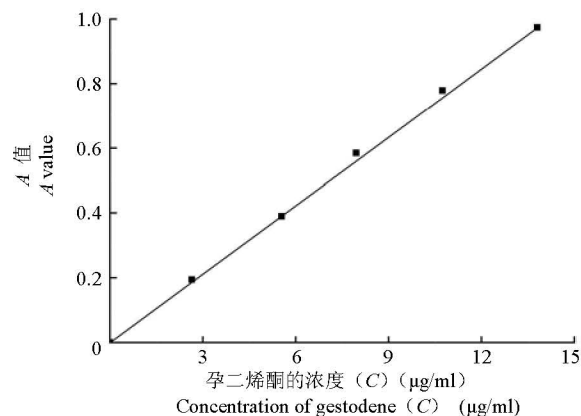


图 2 孕二烯酮的标准曲线

Figure 2 Standard curve of gestodene

2.3 材料的释药行为

由图 3 和图 4 可见, P (DLLA-co-TMC) 的载药片前期释药速率较大,出现“暴释现象”,第 10 天药物累计释放率为 2.24%,第 20 天药物累计释放率为 3.80%,即 10 d 内释放率增加了 1.56%;50 ~ 100 d 药物释放量平稳,第 50 天药物累计释放率为 5.20%,第 100 天累计释放率为 5.64%,即这 50 d 内药物释放率仅增加了 0.44%。但 107 d 累计释放率增加至 5.76%,到第 120 天药物累计释放率已达 6.12%,13 d 内释放率增加了 0.36%。

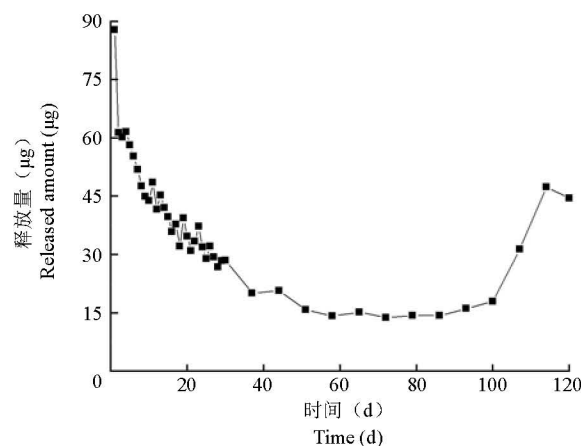


图 3 P (DLLA-co-TMC) 的药物释放曲线

Figure 3 The release profile of gestodene of P(DLLA-co-TMC)

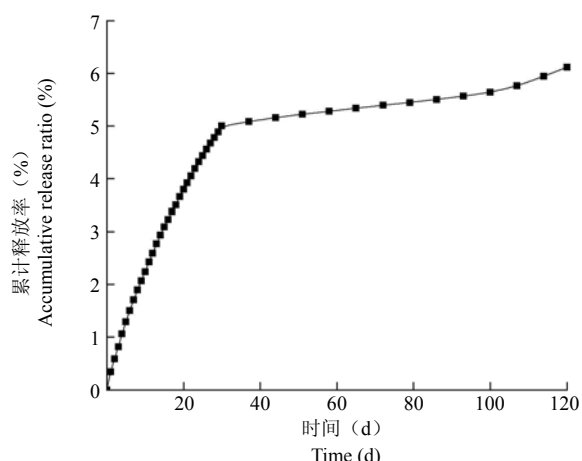


图4 P(DLLA-co-TMC)的药物累计释放率曲线

Figure 4 The accumulative release ratio of gestodene from P(DLLA-co-TMC)

3 讨论

不含药 P(DLLA-co-TMC) 聚合物为无色略透明, 表面平整、光滑, 均匀一致, 弹性好, 切面无孔隙。含孕二烯酮的聚合物为白色, 表面平整、光滑, 质地较不含药聚合物疏松, 弹性也较差, 切面均匀一致。

由于体外降解产物为酸性物质, 导致溶液 H^+ 浓度增加, 而酸性溶液具有催化降解性能, 所以在降解后期降解速率大幅度增加。而体外药物释放过程中, 聚合物在释放药物的同时发生降解, 药物释放后, 留下孔隙, 这样就有助于内部药物释放, 使孔隙率增加, 聚合物和液体介质的接触面积增大, 降解加快。孔隙率的增加以及降解产物的自催化效果直接导致 P(DLLA-co-TMC) 材料的快速降解, 进而进一步导致材料的崩解。P(DLLA-co-TMC) 的降解曲线表明, 材料的确在 107 d 左右发生快速率的降解, 同时观察到在 107 d 左右的降解实验样品已经变形, 且体积明显减小, 样品表面已经被腐蚀出很多孔洞, 一触即碎, 这充分说明 P(DLLA-co-TMC) 材料已经发生很大程度的崩解, 形成空洞, 是形成后期药物“暴释”的原因。暴破释放表明, 载体此时已不能有效控制药物的释放。如果控制载体的载药量, 使之在材料具有较好的力学强度、未发生崩解和碎片化之前将药物释放完毕, 则可避免由材料降解导致的药物暴破释放。

本研究表明 P(DLLA-co-TMC) 聚合物降解性能良好、释药效果明显, 可持续释放药物 100 d, 根据生物降解材料的药物释放速率与材料的降解速率相一致的原则, 可通过调整控制载体的载药量, 使其应用为长期避孕药的载体。

参考文献

- [1] Hayashi T. Biodegradable polymers for biomedical uses. *Prog Polym Sci*, 1994, 19(4):663-702.
- [2] Golewski S, Penning AJ. An artificial skin based on biodegradable mixtures of polylactides and polyurethanes for full-thickness skin wound covering. *Makromolec Chem Rapid Commun*, 1983, 4(10): 675-680.
- [3] Pêgo AP, Poot AA, Grijpma DW, et al. Copolymers of trimethylene carbonate and epsilon-caprolactone for porous nerve guides: synthesis and properties. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2001, 12(1):35-53.
- [4] Chasin M, Langer R. Biodegradable polymers as drug delivery systems. New York: Marcel Dekker, 1990, 1-41.
- [5] Kojima T, Nakano M, Juni K, et al. Preparation and evaluation in vitro of polycarbonate microspheres containing local anesthetics. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1984, 32(7):2795-2802.
- [6] Wang H, Dong JH, Qiu KY, et al. Synthesis of poly(1,4-dioxan-2-one-co-trimethylene carbonate) for application in drug delivery systems. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1998, 36(8): 1301-1307.
- [7] Ould-Ouali L, Ariën A, Rosenblatt J, et al. Biodegradable self-assembling PEG-copolymer as vehicle for poorly water-soluble drugs. *Pharm Res*, 2004, 21(9):1581-1590.
- [8] Zhang Z, Foks MA, Grijpma DW, et al. PTMC and MPEG-PTMC microparticles for hydrophilic drug delivery. *J Controlled Release*, 2005, 101(1-3):392-394.
- [9] Zhang Y, Zhuo RX. Synthesis and drug release behavior of poly(trimethylene carbonate)-poly(ethylene glycol)-poly(trimethylene carbonate) nanoparticles. *Biomaterials*, 2005, 26(14):2089-2094.
- [10] Luo YF, Wang YL, Pan J, et al. A new family of modified poly(D, L)-lactic acids and their hydrophilicity/hydrophobicity. *High Technol Lett*, 2003, 13(2):47-51. (in Chinese)
罗彦凤, 王远亮, 潘君, 等. 新型改性聚乳酸及其亲/疏水性研究. *高技术通讯*, 2003, 13(2):47-51.
- [11] Liu J W, Zhao Q, Wan CX. Research progresses on degradation mechanism in vivo and medical applications of polylactic acid. *Space Med Med Eng*, 2001, 14(4):308-311. (in Chinese)
刘建伟, 赵强, 万昌秀. 医用聚乳酸体内降解机理及应用研究进展. *航天医学与医学工程*, 2001, 14(4):308-311.
- [12] Shen ZR, Zhu JH, Wu LT, et al. In vivo degradation of poly(DL-Lactic acid) microspheres. *J Biomed Eng*, 1994, 11(2):98-101. (in Chinese)
沈正荣, 朱家惠, 吴兰亭, 等. DL-聚乳酸微球大鼠体内的降解. *生物医学工程学杂志*, 1994, 11(2):98-101.

***In vitro* study on degradation properties and gestodene release behaviors of P(DLLA-co-TMC)**

YANG Dan, YANG Li-qun, GUAN Yan-min, LI Miao, LI Jian-xin

【Abstract】

Objective To study the degradation properties and release behaviors of polymer P(DLLA-co-TMC) *in vitro*, and discuss the possibility of using P(DLLA-co-TMC) as the release carrier for long-acting contraceptive.

Methods The three P(DLLA-co-TMC) were immersed in PBS in order to study the degradation properties *in vitro*. Meanwhile, gestodenes were loaded on the carrier and then immersed in water to study the release behaviors *in vitro*.

Results The weight loss of P(DLLA-co-TMC) was increased gradually with the degradation time prolonged, the weight loss rates of P(DLLA-co-TMC) were 10.0%、12.3%、59.3% at day 30, day 90 and day 120, respectively. The release rates of gestodene from P(DLLA-co-TMC) were faster in the earlier stage and that led to a “burst-release”, then the release ratio of P(DLLA-co-TMC) decreased gradually in the latter experiment compared with earlier, realizing sustained-release effect, the accumulative release rate was 5.64% at day 100.

Conclusions P(DLLA-co-TMC) have excellent degradable performance. The carrier controlled gestodene release significantly. It is necessary to make further study of the P(DLLA-co-TMC) system to be applied as a carrier of gestodene for the long-term contraception *in vivo*.

【Key words】 Biocompatible materials; Drug delivery systems; Gestodene

Author Affiliation: Pharmaceutical Research Laboratory, Liaoning Research Institute of Family Planning, Shenyang 110031, China

Corresponding Author: LI Jian-xin, Email: jxinl@vip.sina.com

www.cmbp.net.cn

Chin Med Biotechnol, 2009, 4(4):253-256

· 信息站点 ·

卫生部公布首批允许临床应用的第三类医疗技术目录

为贯彻落实《医疗技术临床应用管理办法》，加强对第三类医疗技术临床应用的准入管理，卫生部办公厅于 2009 年 6 月 11 日发布了《卫生部办公厅关于公布首批允许临床应用的第三类医疗技术目录的通知》（卫办医政发〔2009〕84 号文件）。详情可登陆中华人民共和国卫生部网站查阅（<http://www.cmda.gov.cn/shdj/fujian.html>）。

国家食品药品监督管理局发布相关医疗器械产品的注册技术审查指导原则

为加强对全国医疗器械产品注册工作的监督和指导，全面提高注册工作水平和审查质量，国家食品药品监督管理局于 2009 年 6 月 18 日发布《B 型超声诊断设备（第二类）产品注册技术审查指导原则、多参数患者监护设备（第二类）产品注册技术审查指导原则》。详情可登陆国家食品药品监督管理局网站查阅（<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0270/39413.html>）。