

辐射聚合制备止痛药DHP缓释制剂的研究

谢怀江* 宋聚忠 彭 涛 (沈阳军区后勤部军事医学研究所四室, 沈阳 110031)

袁人起 (沈阳医学院病理教研室, 沈阳 110031)

摘要 报告了甲基丙烯酸 β -羟乙酯(HEMA)在室温下进行辐射聚合制备双氢埃托啡(DHP)缓释制剂的研究,结果表明:药物接受16.75 kGy照射后其红外紫外光谱未见明显改变,说明DHP受16.75 kGy以下的辐射对其结构没有影响。HEMA所固化的DHP体外释放稳定而持久,小鼠皮下包埋实验显示出数日的止痛效果,小鼠皮肤病理表明仅有轻微的异物反应。

关键词 双氢埃托啡 辐射聚合 甲基丙烯酸酯类

辐射聚合固化药物具有定向、持久,副作用小、方法简便、便于铸型等优点。疼痛是临床上肿瘤及其它疾病常见的一个症状,目前多采用综合疗法,双氢埃托啡是一高效止痛新药,但其作用时间短,需每日数次给药,本实验尝试利用辐射聚合技术制备双氢埃托啡缓释制剂。

1 材料与与方法

1.1 材料

1.1.1 单体:2-甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)华东化工学院提供。二甲基丙烯酸乙二醇酯(2G),苏州安利化工厂生产。以上试剂均经减压蒸馏提纯。

1.1.2 药品:双氢埃托啡(DHP)为军事医学科学院产品,未经进一步处理。

1.2 “聚合物/止痛药缓释制剂”的制备

2 ml HEMA单体与0.5 ml 2G混合,加入10 mg DHP混合均匀,取处理好的直径为0.2 cm的毛细管吸取混合体系,一端用火焰封闭,置于钴-60源中,辐射一定时间后即可固化形成针状制剂。辐射剂量:16.76 kGy,剂量率:53.82 Gy/min。

1.3 药物的体外释放

体外释放实验是在37°C孵箱中进行的。DHP缓释制剂置于3 ml 0.2 mol/l磷酸盐缓冲液(含0.9% NaCl, pH=7)中释放。一定时间后,用SHIMADZU产UV-2201型紫外分光光度计于211.1 nm处测光密度值,计算释放药物的量。每次测后洗净药物再更换缓冲液。

1.4 动物实验

取体重25~30 g的昆明种小鼠30只,♀♂各半,乙醚麻醉后用特制的注射器将DHP缓释制剂(1 cm长,含药1 mg)注入小鼠背部皮下,用热板法观察DHP的镇痛效果。口服组采用灌胃法给药,缓冲液溶解DHP,浓度26 μ g/ml,给药量0.8 ml,对照组只经口给0.8 ml缓冲液。

1.5 病理观察

取包埋后3 d、1 wk及1 mo的小鼠做肉眼观察,并做皮肤的病理切片。

2 结果与讨论

2.1 辐射对DHP结构的影响

在固化之前应研究辐射对药物结构的影响。图1和图2显示DHP受照射后紫外和红外光谱情况,

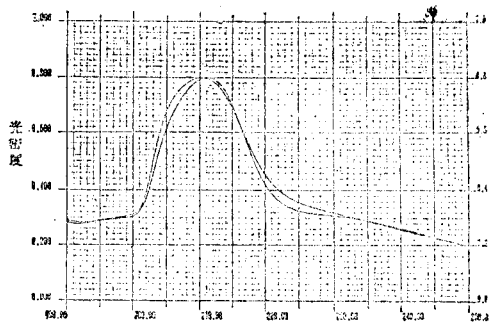


图1 16.75 kGy钴-60辐照前后DHP的紫外图谱
未辐照—— 辐照后——

可见该药经16.75kGy照射后光谱未发生明显改变,说明对其结构无明显影响。

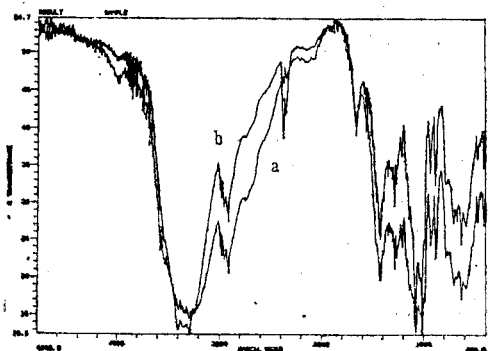


图2 16.75kGy钴-60辐照前后DHP的红外图谱
a: 辐照前 b: 辐照后

2.2 聚合物中药物体外释放情况

图3 作图数据

释放时间(h)	2	24	48	72	96	120
释放量(%)	40.0	43.2	56.5	63.7	69.9	75.9

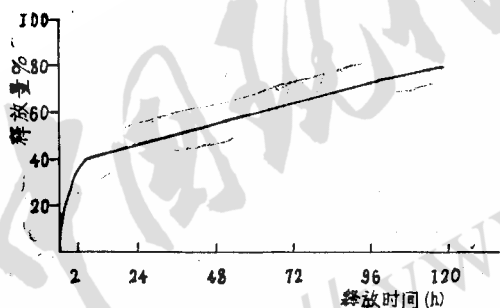


图3 HEMA中DHP的释放曲线

由图3可见,药物在最初2 h内释放量最大,即所谓的“爆破效应”,而后逐渐稳定释放,这对于疾病的治疗是有益的。其原因是释放初期时主要为包埋在聚合物表面的药物(包括部分未包埋的药物),一定时间后体液(缓冲液)向聚合物深部溶胀,表现为释放均匀,恒定。

该制剂的释放率可以通过许多因素进行控制,本实验将释放率控制在50~100 μg/d, 1 wk后释放33 μg, 21d时释放7.5 μg, 由于DHP高效,口服剂量25 μg/人,故如此低量的药物释放可能会有效。

2.3 缓释止痛药的效果

如表1所示,本实验采用热板法对小鼠的止痛效果进行评价,以舔后足做为痛阈指标,结果显示,给药后2 h内口服给药组和缓释制剂组痛阈时间均在对照组2倍时间以上,口服组在4 h时皆恢复正常,而缓释制剂组仍全部具有止痛效果,在48 h内止痛效果最好,7.2 h后仍有效,但效果减弱,其原因一方面可能药量不足(与体外实验相吻合),另一方面可能由于DHP对小鼠具有成瘾性所致,在实验中发现小鼠有竖尾现象,持续48 h以上,而口服组在服药后5 h小鼠竖尾现象即消失。

2.4 药物对机体的影响

从小鼠体重变化来看,缓释制剂组的小鼠在注射后因食欲下降,体重比不给药的对照组有所减轻,以15 d时最明显,而1 mo后恢复如常。

将固化成型的聚合物-药物体系注入小鼠皮下,在3 d、1 wk和1 mo肉眼观察除在聚合物周围形成纤维囊外未发现其它异常改变。病理显示,d 3皮下组织内可见由纤维组织增生形成的纤维囊,囊壁有坏死,周围有明显的炎性细胞浸润(以淋巴

表1 止痛效果观察

组别	动物数 (只)	痛阈(s) (X ± s)			
		4 h	24 h	48 h	72 h
口服给药组	10	28.3 ± 8.5			
缓释制剂组	20	66.1 ± 9.4	57.0 ± 11.2	40.4 ± 6.5	36.7 ± 6.9
空白对照组	20	30.6 ± 3.4			

(与对照组相比 P < 0.01)

细胞、单核细胞为主,少量中性白细胞)及间质炎性水肿。1 wk时可见纤维组织增生形成的纤维

囊,有明显的异物肉芽肿反应,炎性细胞及水肿不明显。1 mo后可见皮下纤维组织及脂肪组织增生,

纤维组织内有较多的嗜酸性白细胞浸润。有人报导, 2 G/HEMA 体系包埋在人鼠皮下可形成纤维包膜, 颗粒组织及间质细胞增生, 这与本实验结果类似。

参 考 文 献

- 1 I. Kaetsu, Immobilization of Biofunctional Substances, Radiat Phys Chem, 1981, 18 (1-2):343
- 2 赵曼云, 赵小朵, 王永常等. 辐射聚合制备毛果云香碱-水凝胶释放体系的研究. 现代应用药学, 1988, 5(5):29
- 2 徐叔云, 药理实验方法学. 第二版, 北京: 人民卫生出版社, 1991, 693
- 4 Xie Huaijiang, Song Juzhong, Peng Tao, Study on anti-cancer Drugs Prepared by Radiation Induced Polymerization, Radiat Phys Chem, 1993, 42(4-6):931
- 5 M. Yoshida, M. Asano, I. Kaetsu, et al. In Vivo Release of Testosterone from Hydrophobic-Hydrophilic Copolymer Composites in Long Term Delivery Systems. J Polymer, 1982, 14(12):941

收稿日期: 1993-09-03

Study on Slow Release Analgesic Prepared by Radiation Induced Polymerization

Xie Huaijiang, Song Juzhong, Peng Tao

(Military Medical Institute, Shenyang Military District, Shenyang 110031)

Abstract In this study, the analgesic dithydroetorphine hydrochloride (DHP) with controlled slow release was made by radiation induced polymerization of monomers at room temperature. The radiation effect on the activity of DHP was investigated before immobilizing. The difference between UV spectrum and IR spectrum of radiation drug was not obvious when samples were radiated with doses less than 16.75 kGy. It is found that the structure of drugs did not change when radiation doses were less than 16.75 kGy at room temperature. The DHP can be used for immobilization. In vitro the rate of drug release remained stable. In vivo test in the mouse showed that the rate of analgesic was retarded for many days. The pathologic findings of the tissue surrounding the copolymers were also investigated by microscopy.

Key words Radiation polymerization Immobilization Analgesic slow release