

辐射聚合 FT-207 的体内释放研究

谢怀江 寇庆河 宋聚忠 彭 涛

陈晓晖 张德喜

(沈阳军区军事医学研究所 沈阳 110031)

(辽宁省分析测试中心 沈阳 110015)

摘要 对室温下辐射聚合制备的药物缓释系统进行了体内研究, 家兔背部皮下埋植 FT-207 聚合物, 用 HPLC 测定, 结果显示 FT-207 聚合物埋植组 1 周后血清药物浓度为 $1\mu\text{g/mL}$, 其聚合物周围组织药物浓度达 $76\pm 10.4\mu\text{g/mL}$, 而远隔器官较低 (如肺脏仅 $1.2\pm 0.5\mu\text{g/mL}$)。与口服、静脉、腹腔给药等常规方式相比, 证实采用常规给药方法血清药物浓度较高且持续时间短, 包埋缓释药物血清浓度较低、持续时间较长。

关键词 辐射聚合, 缓释药, 呋喃氟脲嘧啶

呋喃氟脲嘧啶 (FT-207) 系 5- 氟脲嘧啶 (5-Fu) 的衍生物, 其毒性较小, 化疗指数高, 对许多实体肿瘤具有显著疗效。利用聚合物包埋药物的方法制备缓释制剂可以直接用于肿瘤部位且具有靶向特点, 可以大大减轻药物的毒性, 提高肿瘤部位药物浓度从而提高疗效, 同时这种制剂具有缓释作用不必重复给药以维持肿瘤部位的药物浓度^[1]。对 FT-207 血药浓度测量, 目前有氟离子电极法、高效液相色谱法 (HPLC)、薄层层析扫描法、微生物法、气相色谱法等^[2,3]。本文采用 HPLC 对不同给药方式的血药浓度 (血清药物浓度) 进行了分析。

1 材 料 与 方 法

1.1 材料

呋喃氟脲嘧啶 (FT-207 原料, 济南制药厂); 甲基丙烯酸 β - 羟乙酯 (HEMA, 北京东方化工厂); 二甲基丙烯酸乙二醇酯 (2G, 苏州安利化工厂); 甲醇 (色谱纯, 北京昌化精细化工厂); 液相色谱填料 YWG-C18 (天津市化学试剂厂); 磷酸二氢钾 (分析纯); 两次去离子水。

1.2 仪器及测定条件

装置: 日立 638 型高效液相色谱仪 (日本产); 日立 638-41 型可变波长紫外检测器 (日本产); 386- 色谱数据处理机。HPLC 色谱柱: YWG-C18 ($10\mu\text{m}$) $250\text{mm}\times 4\text{mm}$; 流动相: 甲醇 0.02mol/L , K_2HPO_4 (45/55); 流速: 0.8mL/min ; 柱压: 7.5MPa ; 检测波长 254nm ; 灵敏度: 0.04AUFS ; 柱温: 35°C 。

1.3 方法

1.3.1 缓释制剂的制备 准确称取 FT-207 粉 150mg 及 300mg 于玻璃管中, 加入一定量的 HEMA/2G 体系, 混合均匀, 置于 ^{60}Co 源室中照射, 剂量率 84.62Gy/min , 剂量 14.81kGy , 制成后于无菌条件下脱模制得片形固化药物 ($\phi 10\text{mm}\times 3\text{mm}$)。

“八五” 全军青年基金课题

收稿日期: 初稿 1998-06-22, 修回 1998-08-24

1.3.2 动物实验 日本大耳白兔，体重 2.5 ± 0.2 kg，雄性，分 5 组。实验组 5 只，手术皮下埋植固化药物 1 片，不同时间采血；对照组腹腔、静脉及口服按 (50 mg/kg) 体重给药，不同时间心脏采血。

1.3.3 样品处理 全血静置后离心 (3000r/min,15min)，取血清 0.1 mL 置于带塞标口离心管内，加入 0.1 mL 无水甲醇，混匀，离心 (4500r/min,15min)，取上清液 20 μ L 进样。

1.3.4 FT-207 标准液配制 精确称取 11.6mg FT-207 精制品，放入 100mL 容量瓶中，无水甲醇溶解配成 0.116 μ g/mL 浓度的溶液，制成标准系列，取 20 μ L 进样。

2 结果与讨论

2.1 FT-207 标准品测定

2.1.1 线性与最低检出限 将 20 μ L 不同浓度的 FT-207 标准液进样，记录 FT-207 的峰高。结果 FT-207 最低检出限为 0.01AUFs(1.5 μ g/mL)。在 0.0116~0.116 μ g/mL 范围内，FT-207 浓度与峰高有良好的线性关系。

2.1.2 精密度实验 取不同浓度 FT-207 标准液，分别做天内及天间不同时间的测定，变异系数 CV=0.56%。

2.2 色谱测定结果

常规给药方式及包埋给药的色谱如图 1。此法灵敏度高，最低检测浓度为 1.5 μ g/L，变异系数 0.56%，利用本法测定血清中 FT-207 浓度是可行的。

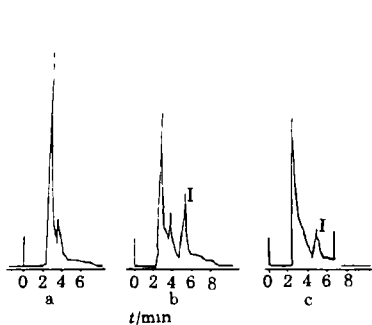


Fig.1 Chromatogram of serum FT-207
a. Bland serum b. iv. c.Implant
I.peak: FT-207 peak 5.53 min

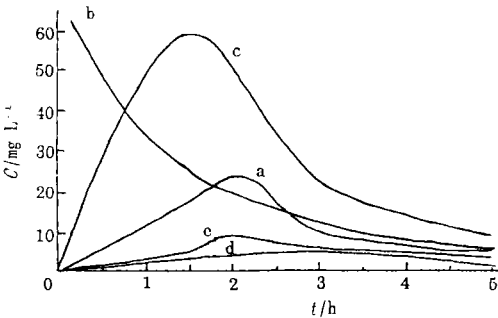


Fig.2 The curve on time-concentration of serum FT-207 by different method
a. ip50 μ g/kg b. iv50 mg/kg c. po50mg/kg
d. implant 150 mg e. implant 300 mg

2.3 FT-207 的血药浓度变化

HEMA/2G 为生物不降解材料，所制成的药物缓释系统生物相容性良好^[1]。本实验所测定的不同给药途径的血药浓度，固化包埋组 1.3h 达高峰 (图 2)，与腹腔给药相似。包埋剂量增加 1 倍对体内血药浓度影响不大，均能保持较稳定的释放。文献报道了口服、静脉注射后血中 FT-207 浓度变化，口服小鼠为 50 min、家兔为 1.5h 达高峰^[2]，另有报道大鼠为 3h 达高峰^[3]。本实验显示皮下包埋固化药后维持时间较长，1 周后常规给药组血清中药物浓度几乎测不出，包埋组尚可测到达 1.0 μ g/mL 的 FT-207 药物 (见表 1)。从组织分布上看，包埋周围组织 (0.5g/mL 生理盐水) 可测得 76.2 μ g/mL 的 FT-207，而远隔器官较低 (肺 1.2 μ g/mL)，具有显著性差别 ($p<0.01$)。从给药量上看，固化给药剂量可较常规给药剂量高而血药浓度很低。

Tab.1 The rabbits serum concentration of FT-207 by implanted ($n=5 \bar{x} \pm s$) (mg/L)

Dose/mg kg ⁻¹	Time/h					
	3.0	5.0	22	46	68	168
60	4.5±2.7	2.2±1.2	2.4±1.6	1.8±1.4	1.8±1.2	1.0±0.4
120	8.2	4.5	2.6	0.2	0.4	0.2

由上可见常规给药吸收较快、家兔血药达到高峰浓度很大，持续时间较短，皮下组织(靶器官)药物浓度较低，而包埋给药可延长所给药物的释放时间，在给药后短时间内达到高峰，以后持续释放，维持血药浓度，而且固化药物局部血药浓度较高，能保证治疗效果。包埋给药组在长时间内维持一定水平，如 22h 达 2.0μg/mL，46h 为 1.8μg/mL，68 h 为 1.8μg/mL，1 周后维持 1.0μg/mL。文献 [4] 报道，埋植丝裂霉素 50mg/人，3 周内 0.021μg/mL，另有一例 3 日内 0.007μg/mL，可见血药浓度很低。由动物给药后血药浓度差别较大可以看出，可能与药物吸收的个体差异有关。

参 考 文 献

1 Yoshida M, Asano M, Kaetsu I. J Polymer, 1982, 14(12):941~950
2 王岱先, 张汀莲, 张琴芬. 药物分析杂志, 1987, 7(3):153~155
3 高允生, 邱玉芳, 朱玉云. 泰山医学院学报, 1990, 11(2):102~104
4 田村利和. 癌と化学疗法. 1983, 10(1):41~45

IN VIVO RELEASE OF FT-207 FROM IRRADIATION POLYMERIZED COMPOSITES

XIE Huaijiang KOU Qinghe SONG Juzhong PENG Tao
(The Institute of Military Medical, Shenyang District, PLA, Shenyang 110031)
CHEN Xiaohui ZHANG Dexi
(The Center of Liaoning Analyze Determine, Shenyang 110015)

ABSTRACT Polymer-drugs composite with long periods of controlled slow release was made by radiation induced polymerization in room temperature. In experiment in vivo, the composite were implanted subcutaneously the back of rabbits. The concentration of 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil(FT-207) was determined by HPLC. The results of test showed that the concentration of serum drug is 1.0μg/mL after 1 week in the polymer-drug composites group. The drug concentration of tissue surrouding the composites is 76.2±10.4μg/mL. The drug concentration in the far organ (e.g.the lung 1.2±0.5μg/mL) is lower than the tissue surrounding the composite. The serum drug is higher and shorter time by the routine methods. The serum concentration of FT-207 is lower and retarded by implanted.

KEYWORDS Radiation polymerization, Slow release drug, FT-207