

低温辐射聚合制备慢释放抗癌药物的研究

李希明 袁致俭 陈文明 谷保民 蒋心田

(中国科学技术大学, 合肥)

摘要 本文报告了甲基丙烯酸 β -羟乙酯低温辐射聚合固定抗癌药物的研究结果。探讨了亲水性单体、疏水性单体、交联剂、辐射剂量以及聚合物结构、药物含量等因素对固定抗癌药物氟尿嘧啶释放速率的影响, 研究发现氟尿嘧啶的释放遵从扩散机制, 释放的质量分数(w)与释放时间(t)之间, 有 $w \propto t^{0.5}$ 的关系。对于丝裂霉素、平阳霉素等抗癌药物的慢释放体系也作了初步研究。

关键词 抗癌剂, 辐射聚合, 慢释放药物

引言

目前, 人们以极大的兴趣关注癌症的起因和治疗。随着医学和药学的发展, 出现了许多抗癌药物, 遗憾的是化学抗癌剂在杀伤癌细胞的同时, 会对人体产生严重的副作用, 因而限制了它们的有效应用。因此科学家们正在致力于研究尽可能使药剂有选择和集中地达到癌部位的方法, 即 **drug delivery system**, 其中方法之一就是將药剂用适当方式复合加工, 制备出具有慢释放功能的高分子药物或直接注入或插入患部或术后埋植。从而增加药效和减小毒性^[1,2]。

本文采用低温辐射聚合技术将抗癌药包埋在高分子载体上, 制备了高分子-抗癌药剂复合物——缓放抗癌剂。研究了单体和交联剂用量, 辐射剂量和药物含量等对缓放药剂释放速率的影响, 能在几十倍范围内控制抗癌药物的体外释放速度和释放量, 对缓放药剂的慢释机制作了初步探讨。

实验方法

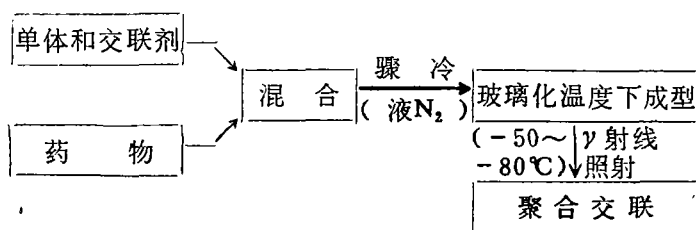
1. 材料

抗癌药物(针剂, 市售品): 氟尿嘧啶(5-Fluorouracilum) 5-Fu; 丝裂霉素(Mitomycinum) MMC; 环磷酰胺(Cyclophosphamidum) CPA; 平阳霉素(Bleomycinum) BLM。

单体: 甲基丙烯酸 β -羟乙酯 HEMA; 丙烯酸 β -羟乙酯 HEA; 甲基丙烯酸甲酯 MMA; 甲基丙烯酸丁酯 BMA; 双甲基丙烯酸乙二醇酯 2 G。

以上5种单体均采用市售品减压蒸馏后使用; 其余试剂均采用分析纯制品, 未经进一步纯化。

2. 具有慢释放功能的“高分子-抗癌药剂复合物”的制备



3. 体外释放速率测定方法

采用体外释放法(*in vitro release*)测定制备的慢释放抗癌药物的释放速度。测定液为0.9%的NaCl-H₃PO₄缓冲溶液($\text{CpO}_4^{3-} = 0.2 \text{ mol/L}$, pH = 7.0)。释放条件: 在37℃下, 将制成的慢释放药物浸泡在测定液中静止释放, 用分光光度法在其紫外特征吸收波长下测定药物的释放量。选用波长为: 5-Fu, 265 或 208 nm; MMC, 360 nm; BLM, 290 nm; CPA, 208 nm。每次测定之后重新更换缓冲溶液。

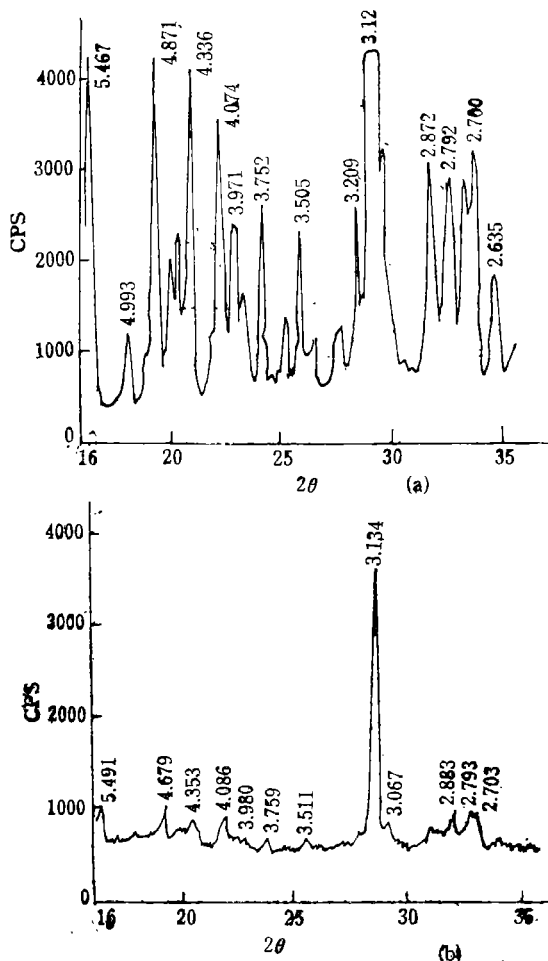


Fig 1. X-ray diffraction
(a) 5-Fu, (b) 5-Fu polymer composite

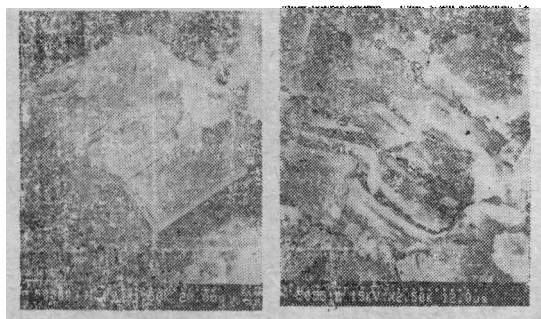


Fig 2. SEM photograph of 5-Fu polymer composite

结果和讨论

1. 5-Fu 的辐射稳定性及其在聚合物-抗癌剂复合物中的形态

抗癌剂 5-Fu 与 HEMA 等单体充分混合, 骤冷, 在低温(-50℃)下辐射聚合, 得到聚合物-抗癌剂复合物。这种复合物能在溶液中溶胀, 具有缓慢释放 5-Fu 的功能, 称之为缓放抗癌药。辐射聚合所需的照射剂量为 $1.0 \times 10^4 \text{ Gy}$ 。用核磁共振谱、紫外吸收谱和红外光谱研究了在该照射剂量下 5-Fu 的变化情况, 谱图未见变化, 证明 5-Fu 经受射 $1.0 \times 10^4 \text{ Gy}$ 是稳定的。

5-Fu 单体混合物骤冷时, 5-Fu 以微晶的形式析出并分散在单体的过冷相中, 聚合时被有效地陷落在高分子网络中, 用转靶 X 射线衍射仪分别测定 5-Fu 晶体和 5-Fu-高聚物复合物的衍射谱并进行对比, 证实了 5-Fu 微晶的存在(图 1)。扫描电子显微镜的照片也清楚地证明 5-Fu 微晶的存在(图 2)。

当缓放抗癌药置于缓冲液中, 5-Fu 将逐渐释放出来, 这种释放过程至少包含三个步骤: (1) 聚合物的溶胀过程, 缓冲液从表面逐渐渗入聚合物的网络使其溶胀。(2) 陷落在网络中的 5-Fu 微晶逐渐溶解于渗入的溶液中, (3) 溶解的 5-Fu 从网络内部逐渐扩散到溶液的本体中。5-Fu 的释放速率主要决定于溶胀和扩散两个步骤的快慢。

2. 聚合物的亲水性对缓放速率的影响

测定了亲水性高聚物 PHEMA 和 PHEA 为载体的缓放药剂在缓冲液中释放速率, 如图 3 所示 5-Fu 的释放质量分数(w)与时间的关系如下:

5-Fu-PHEMA 复合物: $w_1 = 0.5 t^{0.57}$;

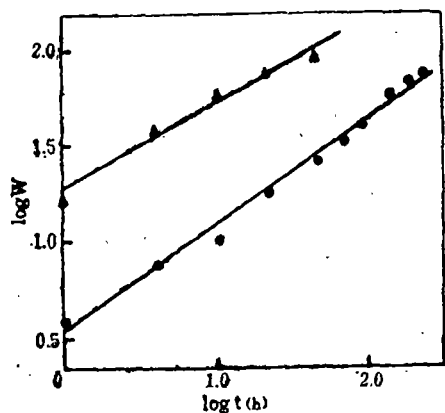


Fig 3. Effect of hydrophilicity of polymer on release profile
(●) HEMA, (▲) HEA

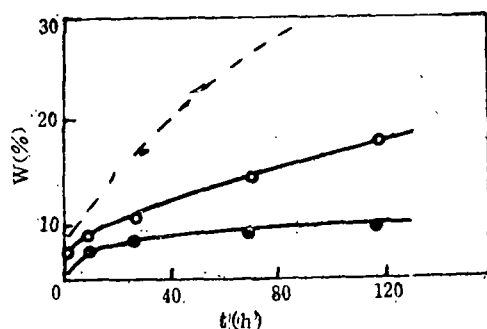


Fig 4. Effect of hydrophobicity of polymer on release profile of 5-Fu
MMA(%): (---)0; (○)21.6; (●)49.4.
Irradiation dose: 1.6×10^4 Gy, 2G: 17%

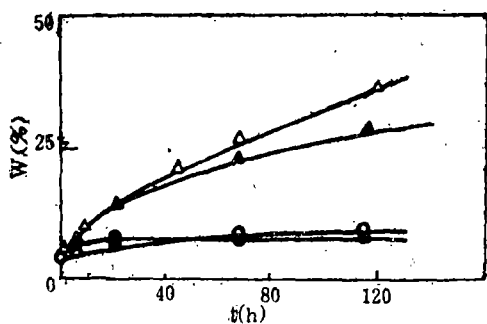


Fig 5. Effect of hydrophobicity of polymer on release profile of 5-Fu
BMA(%): (△)0; (▲)10.0; (○)21.4; (●)41.0.
Irradiation dose: 1.6×10^4 Gy, 2G: 17%

3. 5-Fu 在高聚物中含量对其释放速率的影响

从图 7 中看到: 随着 5-Fu 在高聚物中的含量增加, 其释放速率也随之增加, 但其对数作标的斜率变化不大, 一般在 0.5~0.6 之间, 说明虽然 5-Fu 的含量改变, 但其释放机制仍然服从扩散过程控制, 只是改变了释放速率。

5-Fu-PHEA 复合物: $w_2 = 1.2t^{0.52}$

HEA 比 HEMA 少一侧链甲基, 亲水性更强, 在缓冲液中 PHEA 更易溶胀, 5-Fu 的释放随之加快。

5-Fu 的释放主要受聚合物溶胀和 5-Fu 扩散两个步骤影响。对于亲水性聚合物, 其溶胀相对于 5-Fu 的扩散为快过程, 可设想释放速率主要受 5-Fu 向高分子网络外的扩散过程控制。假定: (1) 复合物中 5-Fu 的微晶分布均匀; (2) 初始时在复合物与溶液交界处 5-Fu 的浓度为 0; (3) 在网络中 5-Fu 溶解很快, 其浓度很快达到恒定, 那么根据 Frick 扩散方程可以推出释放量 w 与释放时间应有如下关系: $w = at^{0.5}$ (a 为扩散系数) 实验测得的结果表明 5-Fu 的释放量近似于与 $t^{0.5}$ 成正比恰与上述假定符合, 说明了亲水性聚合物为载体的 5-Fu 的释放速率受扩散过程控制。

如果在聚合物单体组分中分别加入疏水性单体 MMA 和 BMA, 能减缓 5-Fu 的释放速率 (图 4 和图 5)。BMA 比 MMA 的疏水性更强, 因此对释放速率的影响更大。同样的现象在添加交联剂 2G 后也观察到了 (图 6)。当 2G 含量在 10—20% 范围内能有效地调节 5-Fu 的释放速率, 当 2G 含量高于 30% 时体系已达一定的交联密度, 5-Fu 的释放速率不再明显变化。

随着疏水性单体组分或 2G 含量的增加, 聚合物的疏水性增加, 在缓冲液中溶胀变慢, 5-Fu 的释放不仅受到扩散过程的控制, 同时受到聚合物溶胀过程的控制。当添加的疏水性单体超过 40%, 2G 含量 17% 时, 聚合物的溶胀已经很慢, 在这种情况下, 释放初期由于陷落在表面附近的 5-Fu 较易溶解并扩散出来, 表现为初期释放较快, 一定时间后随聚合物逐渐向深部溶胀, 5-Fu 逐渐溶解, 扩散, 释放速率渐趋于均匀。

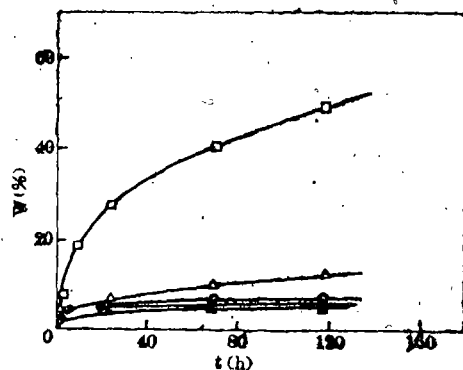


Fig 6. Effect of crosslinking reagent on release profile of 5-Fu
2G(%): (□)10.3; (△)20.2; (●)29.8
(○)50.2; (▲)80.1

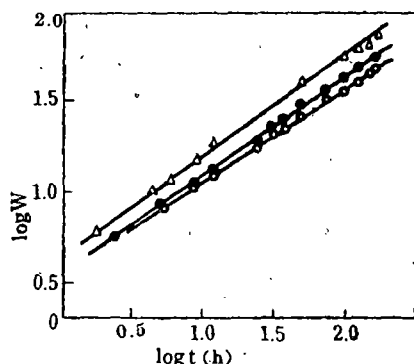


Fig 7. Effect of drug content on release profile of 5-Fu
5-Fu(%): (○)28.1;
(●)36.7; (△)50.2.

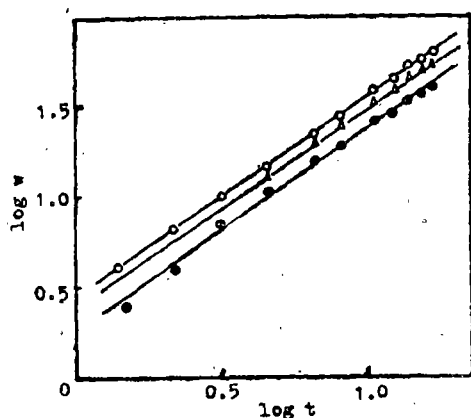


Fig 8. Effect of irradiation dose on release profile of 5-Fu
Irradiation time (h): (○) 2; (△)2.5;
(●)3.5;
Irradiation dose rate: 5.8×10^3 Gy/h

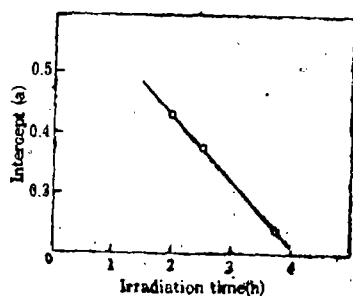


Fig 9. Effect of irradiation time on intercept (a) of $\log w \sim \log t$ curve

4. 辐照剂量对高聚物中 5-Fu 释放速率的影响

由图 8 所示: 聚合交联时, 随照射剂量的增加, 高聚物中 5-Fu 的释放速率则相应减小, 这是因为随照射剂量增加, 交联密度增加的缘故。

根据实验结果, 可得照射剂量方程为:

照射时间/h	5-Fu 释放量 w
2	$w_1 = 0.43t_D^{0.56}$
2.5	$w_2 = 0.83t_D^{0.56}$
3.5	$w_3 = 0.24t_D^{0.57}$

由此可见, 5-Fu 从高聚物中释放是服从扩散控制机制。若将指数因子 a 对照射时间 t_D 作图, 结果如图 9, 其数学表达式为:

$$a = 0.70 - 0.13 t_D$$

照射剂量增加, a 值线性增大, 5-Fu 释放机制虽然不变, 高聚物结构变化, 引起了扩散系数发生变化, a 值与扩散系数有关。

5. 微孔结构对高聚物中 5-Fu 释放速率的影响

在聚合体系中, 加入适量水 ($H_2O + HEMA + 2G + 5-Fu$), 当低温骤冷时, 水以冰晶状态析出, 聚合干燥后冰晶所占体积则变成空孔, 得到具有微孔结构的高分子抗癌药物, 随着加入水量的增多, 微孔增大, 增多。由图 10 和 11 可得到它对 5-Fu 释放速率的影响如下:

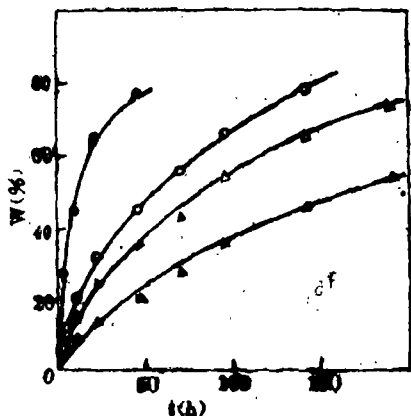


Fig 10. Effect of pore structure of 5-Fu polymer composite on release profile of 5-Fu

$H_2O(\%)$: (Δ)0; ($\triangle$)12; ($\circ$)22; ($\bullet$)36.
Irradiation dose: $1.6 \times 10^4 Gy$. 2 G: 17%

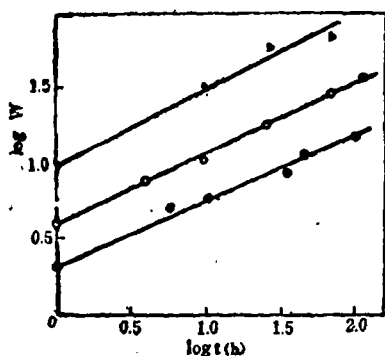


Fig 12. The slow release systems of MMC, BLM, and 5-Fu

($\bullet$) MMC; ($\triangle$) BLM; ($\circ$) 5-Fu
Irradiation dose: $1.6 \times 10^4 Gy$; 2 G: 17%

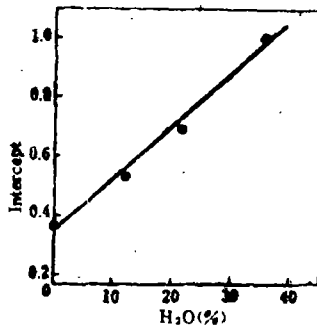


Fig 11. Effect of pore structure of 5-Fu polymer composite on intercept (a) of $\log w \sim H_2O\%$ curve
Irradiation dose: $1.6 \times 10^4 Gy$,
2G: 17%

含水量%	5-Fu 释放量 w
0	$w_1 = 0.36 t^{0.59}$
12.3	$w_2 = 0.54 t^{0.59}$
21.8	$w_3 = 0.71 t^{0.55}$
35.8	$w_4 = 1.05 t^{0.57}$

可见具有微孔结构的 5-Fu-聚合物复合物服从扩散控制机制。

6. 其它抗癌药物慢释放体系初探

MMC, BLM 的缓释体系结果显示在图 12 上。MMC, BLM 同 5-Fu 一样, 均服从扩散控制释放机制, 但是 BLM 的释放较 5-Fu 为快, 而 MMC 的释放较 5-Fu 为慢, 环磷酰胺 (CPA) 与 HEMA 混合后, 发现有化学变化, 因此, 这种方法对 CPA 不适合。

参 考 文 献

- [1] I. Kaetsu, J. Polymer Sci., A 1, 10(8), 2203(1972).
- [2] M. Yoshida, M. Asano, I. kaetsu, H. Yamanaka, K. Nakai, H. Yuasa and K. Shida, J. Biomed. Mater. Res., 19, 615 (1985).

(稿件收到日期: 1987 年 11 月 18 日)

(下转第 9 页)

PRELIMINARY STUDY ON RADIATION CROSSLINKING OF PE-NBR MULTIPLE PHASE SYSTEM

Wang Hung, Zhang Wanxi and Sun Jiazhen

(Changchun Institute of Applied Chemistry, Academia Sinica, Changchun)

ABSTRACT The effect of radiation crosslinking on the structure and properties of PE-NBR multiple phase system was studied in this paper. We have demonstrated the adaptability of equation (1) and the relationship of sol fraction and irradiated dose to multiplephase system.

KEY WORDS Radiation crosslinking, Multiplephase system, Nitrile rubber, Crystallinity, Melting point

(Continued from page 40)

THE STUDY OF SLOW RELEASE ANTICANCER DRUG PREPARED BY RADIATION COPOLYMERIZATION AT LOW TEMPERATURE

Li Ximing, Yuan Zhijian, Chen Wenming,

Gu Baoming and Jiang Xintian

(University of Science and Technology of China, Hefei)

ABSTRACT The controlled release anticancer drug-copolymer composites were made by radiation-induced copolymerization at low temperature. The release rate and amount of drug can be controlled by regulating the content of hydrophilic or hydrophobic monomer and cross-linking reagent in drug-copolymer composite and by changing the radiation dose and drug content. The pore structure of composite may be promote the release rate. The diffuse mechanisms of drug were discussed.

KEY WORDS Anticancer drug, Radiation copolymerization, Slow release