

辐射聚合制备抗癌药 FT-207 缓放制剂的研究

谢怀江 宋聚忠 彭 涛

(沈阳军区后勤部军事医学研究所, 沈阳 110031)

金 焕 荣

(沈阳医学院预防医学系, 沈阳 110031)

摘要 本文报告了甲基丙烯酸 β -羟乙酯(HEMA), 在室温下进行辐射聚合制备呋喃氟脲嘧啶(FT-207)缓放制剂的研究, 结果表明: 药物接受 18.72 kGy 照射后其红外紫外光谱未见明显改变, 说明 FT-207 受 18.72 kGy 以下的辐射对其结构没有影响。HEMA 所固化的 FT-207 体外释放稳定而持久, 小鼠皮下包埋实验显示出明显的治疗效果。

关键词 辐射聚合, 包埋, 呋喃氟脲嘧啶, 甲基丙烯酸酯类, 延缓释药

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^[1,2]。临床上肿瘤化疗往往由于其毒副作用而不能被病人耐受, 呋喃氟脲嘧啶是一高效抗癌药, 但仍有毒副作用。本实验尝试利用辐射聚合技术制备 FT-207 缓放制剂, 并观察其对小鼠肿瘤的疗效。

1 材料与 方法

1.1 材料

1.1.1 单体 2-甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA): 中国科技大学提供。二甲基丙烯酸乙二醇酯(2 G): 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 FT-207 为济南制药厂产品, 未经进一步处理。

1.2 “聚合物/抗癌药缓放制剂”的制备

HEMA 单体与 20% 2 G 混合, 加入 FT-207 混合均匀, 用内径为 0.4 cm 的玻璃管吸取混合体系, 顶端用火焰封闭, 置于 ^{60}Co 源中, 辐照一定时间后即可固化形成柱状制剂。辐射剂量为 16.25 kGy, 剂量率为 40.51 Gy/min。

1.3 药物的体外释放

体外释放实验在 37℃ 孵箱中进行。FT-207 缓放制剂置于 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, 用日本 SHIMADZU 产 UV-2201 型紫外分光光度计于 271.2 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

Balb/C 小鼠皮下接种 S_{180} 肉瘤, C_{57}/BL 小鼠皮下接种 Lewis 肺癌。10 d 时选择肿块大小相近者各分为三组, 第一组肿块附近皮下包埋缓释药, 剂量为 200 mg; 第二组口服 FT-207, 首

收稿日期: 初稿 1994-07-04, 修改稿 1994-12-26

次 400 mg/kg 体重, 以后 200 mg/kg, 连续 9 d; 第三组为对照组, 每日给相同体积的生理盐水。尾动脉采血, 计数白细胞总数。11 d 时杀鼠称瘤重, 计算肿瘤抑制率。

$$\text{肿瘤抑制率} = \frac{\text{对照组平均瘤重} - \text{给药组平均瘤重}}{\text{对照组平均瘤重}} \times 100\%$$

2 结果与讨论

2.1 辐射对药物的影响

图 1 和图 2 显示 FT-207 受照射前后红外和紫外光谱的情况, 可见该药经 18.72 kGy 照射后出峰未发生改变。说明 FT-207 受 18.72 kGy 以下的辐射对其没有明显的影响。

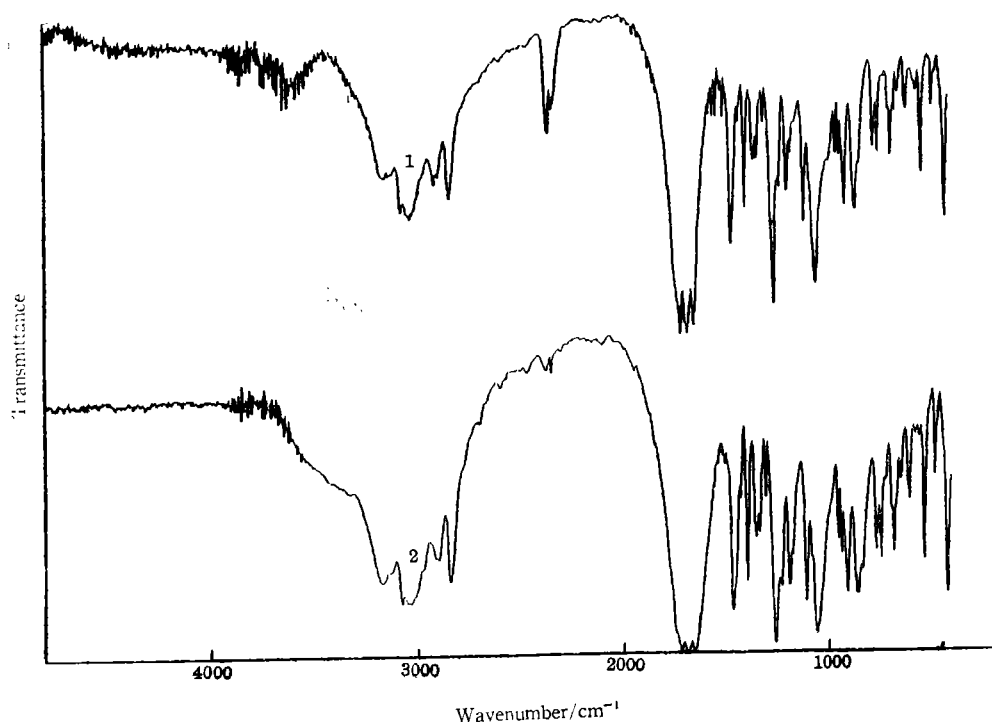


Fig 1. IR spectrum of FT-207

(1) 18.72 kGy (2) non-irradiation

2.2 固化药物的体外释放

图 3 显示 FT-207 缓释药物体外释放情况。药物释放过程中的最初几天(特别是第一天)释放率较高, 而后才达稳定释放, 许多药物均呈同样的规律^[8], 这对于疾病的治疗是有益的。

2.3 固化药物对小鼠肿瘤的治疗效果与体重及血象变化

表 1 显示固化 FT-207 药物的包埋和口服给药对小鼠肿瘤的治疗作用。可见两组对肿瘤均有明显的抑制作用, 从对 S_{180} 肉瘤治疗效果上看, 包埋组使肿瘤明显缩小, 抑制率为 67.19%, 口服组抑瘤率 39.45% ($p < 0.01$)。表 2 显示口服 FT-207 对 Lewis 肺癌抑制作用不明显, 而包埋组却可使肿瘤明显缩小(抑瘤率达 60.12%)。无论肉瘤和肺癌小鼠, 从两组小鼠体重变化来看, 均可见体重明显下降($p < 0.01$), 其中以口服组体重降低较多, 但无显著性差别($p > 0.05$), 口服给

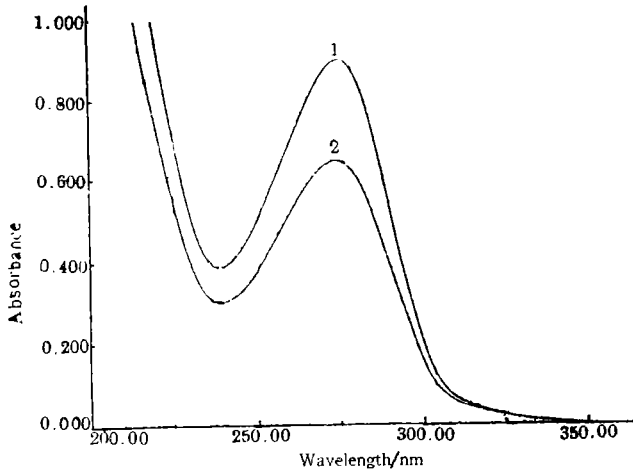


Fig 2. UV spectrum of FT-207
(1) 18.72 kGy (2) non-irradiation

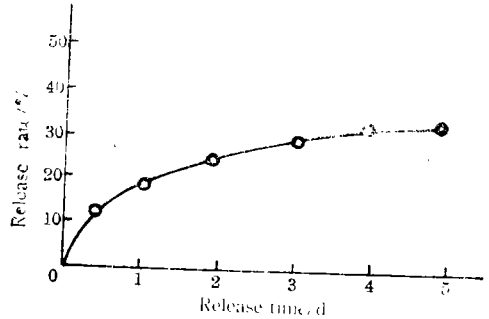


Fig 3. The slow release profile of FT-207 from matrix in vitro
2 G, 20%
irradiation dose, 16.25 kGy

Tab 1. The therapeutic of HEMA-FT-207 on sarcoma S₁₈₀ in mice

Group	Number of mice	Leucocyte count/mm ⁻³	Average body/g	Weight of tumor/g	Inhibition ratio
HEMA-FT-207	5	6120±517	26.6±2.6	0.84±0.02	67.19
o.p	4	5063±453	24.4±4.4	1.55±0.14	39.45
control	5	8130±547	34.9±2.1	2.56±0.08	0

Tab 2. The therapeutic of HEMA-FT-207 on Lewis lung cancer in mice

Group	Number of mice	Leucocyte count/mm ⁻³	Average body/g	Weight of tumor/g	Inhibition ratio
HEMA-FT-207	7	5200±600	24.9±2.02	1.24±0.37	60.12
o. p	8	4950±486	22.5±2.17	3.13±0.18	0
control	5	8070±962	33.5±1.22	3.11±0.12	0

药组外周血白细胞下降明显(Lewis 肺癌小鼠降至 63.84%， $p<0.01$)。考虑可能与口服给药对小鼠的毒性较大有关，尚应做进一步的研究。

口服给药组小鼠 10 d 累积剂量约为 55 mg，埋植组剂量为 200 mg，体内释放情况实测很困难，按体外释放速率估算，每日释放平均 5.02 mg。前文研究表明^[4]，释放量与体液(释放液)量成反比，因此小鼠体内实际药量可能更小，但包埋治疗药物在肿瘤部位浓度高，治疗效果显著，全身毒性作用小。前文已经报道该种制剂具有较好的组织相容性^[5]，因此有希望用于临床。

参 考 文 献

- 1 Kumakura M, Solidphase J. Microbiology. 1978, 2: 279
- 2 Hongfei Ha. Radiat. Phys. Chem., 1985, 25(4~6): 501
- 3 李希明. 辐射研究与辐射工艺学报, 1989, 7(3): 36
- 4 Xie Huaijiang. Radiat. Phys. Chem., 1993, 42: 931
- 5 谢怀江, 宋聚忠, 彭 涛. 现代应用药学, 1994, 11(2): 21

STUDY ON SLOW RELEASED ANTI-CANCER DRUGS (FT-207) BY RADIATION INDUCED POLYMERIZATION

Xie Huaijiang Song Juzhong Peng Tao

(Institute of Military Medical, P. L. A. Shenyang Military District, Shenyang 110031)

Jin Huanrong

(Shen Yang Medical College, Shenyang 110031)

ABSTRACT This paper reports the research results which the slow release anticancer drug 1-(2-tetrahydrofuryl-5-fluorouracil) (FT-207) was made by radiation induced polymerization of monomers such as methacrylates with FT-207 at room temperature. The differences of UV and IR spectrum between drugs irradiated and non-irradiated were not obvious when samples were irradiated with doses less than 16.25 kGy at room temperature. In vitro the rates of drug release were remained stable a few days after administration. In vivo the therapeutic effect was obvious on sarcoma S₁₈₀ and Lewis lung cancer in mice when the preparations were embedded hypodermally near the tumor.

KEYWORDS Radiation polymerization, Immobilization, FT-207, Methacrylates, Drug delayed release