

磁性微球载体—抗癌药氟尿嘧啶新剂型

陈 骐 孙淑英 顾学裘 (沈阳药学院, 沈阳 110015)

李朝武 李振祥 (中国科学院金属研究所, 沈阳 110015)

提要 以明胶为骨架材料制成了磁响应强, 运载药量大的 5-FU 磁性微球载体 (FMS)。在体外适当磁场作用下, 将其吸着在人体食管上段指定部位, 旨在治疗食管癌。家兔实验表明应用 FMS 1 h 后靶区食管内膜 5-FU 浓度可达 1 mg/g, 较同剂量 iv 给药至少提高 30 倍。本文还对 FMS 的制备, 含量测定, 磁诱导的条件及规律进行了实验研究。

关键词 氟尿嘧啶; 磁力学; 微球体; 载体; 食管肿瘤

磁性药物制剂是近年来国外正在研究的一种新剂型, 国内未见报道。它主要用做抗癌药物的载体, 包括注射用磁性微球⁽¹⁾, 口服的磁性片剂和胶囊剂⁽²⁾。均处于实验阶段, 且不适于食管癌的应用。5-FU 磁性微球载体(FMS)的设计旨在口服后由体外磁场诱导, 使其吸着在食管的癌变区, 释放 5-FU, 被癌组织直接吸收, 治疗食管癌。这样可以用较小剂量在靶区产生较高的浓度, 而体内其他正常组织药物浓度较低, 从而加强疗效, 减轻毒付作用。此外强磁场也具有抑癌作用⁽³⁾。

方法和结果

FMS 的制备 采用测体积磁化率的古埃 (Gouy) 法对 Fe_3O_4 , $\gamma-Fe_2O_3$, FeCoV 合金、还原铁粉等磁粉进行筛选, 结果以还原铁粉的磁响应 (magnetic response) 最强。

参考文献⁽⁴⁾方法并加以改进。将含 1% 司盘 80 (Spans 80) 的液体石蜡予热至 60°C。同时将 5-FU 溶于碱性水溶液, 加入明胶 (B 型, 等

电点 pH 4.7-5) 和还原铁粉 (陕西兴平化肥厂制, 粒径 1-5 μm , AR), 加热至 60°C 制成明胶液, 在搅拌下将此明胶液缓缓加入液体石蜡中, 继续搅拌 5 min 乳化, 冰水浴中冷却至 5°C, 抽滤, 用石油醚洗去微球表面的液体石蜡, 干燥, 以甲醛蒸汽固化即得。收率 88%。粒径范围 0.2-1.0 mm。磁化率 0.0485 cm^3/g 。

体外磁诱导 (magnetic guidance) 实验 取内径为 7 mm 的玻璃管水平放置, 其中通一定流速的水流, 一部分置于磁场中, 从一端注入定量的 FMS, 分别改变流速、磁场强度、FMS 的粒径, 测定吸着量 (FMS retained)。实验中采用极头形状 (梯形) 和位置固定的异性双极电磁铁。

固定磁场强度 1.27×10^5 A/m, 进样量 500 mg, 改变介质流速, 测定吸着量。结果见图 2。

固定流速为 40 cm/s, 进样量为 300 mg,

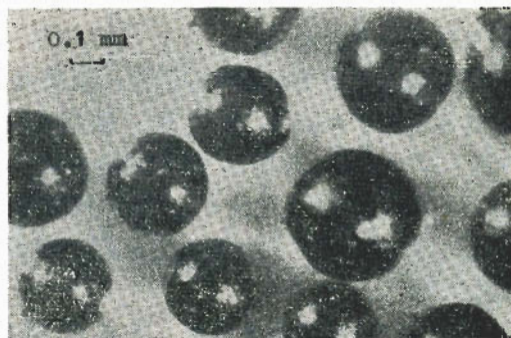


Fig 1. Micrograph of 5-FU magnetic microspheres.

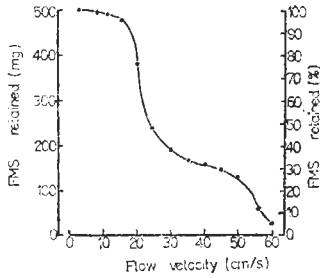


Fig 2. Effect of medium flow velocity on 5-FU magnetic microspheres retained.

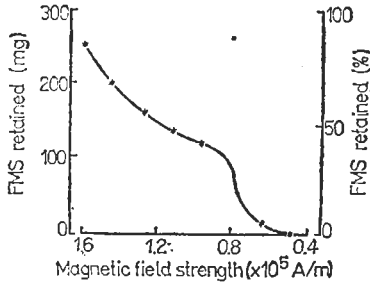


Fig 3. Effect of magnetic field strength on 5-FU magnetic microspheres retained.

调节电流改变电磁铁磁场强度,测定吸着量。结果见图3。

固定磁场强度为 0.676×10^5 A/m 介质流速为 40 cm/s,不同粒径 FMS 的吸着量见表1。

体内磁诱导实验 将家兔浅麻醉,吞咽反射及食管蠕动正常。在体外相当食管上段位置放双极永磁铁,其磁场强度为 1.25×10^5 A/m 将 FMS 导入食管上口。在 X 射线下拍片可看到磁性微球在食道中吸着的情形。解剖可见食管蠕动时把磁性微球略推向下方,蠕动波过后又被磁场吸回原处。其最大吸着量在 0.31-0.38 g 之间。以上实验可以看出应用大约 1.27×10^5 A/m 的磁场,体外实验水流速为 20 cm/s 的吸着量与兔体内实验相当。

正常成年男子受试者取仰卧位,颈部相当于食管部位于永磁铁两极间,磁场强度 0.955×10^5 A/m,加水吞服 FMS 0.5 g。约 2 min 后用 X 线摄影(见图4),从照片中可见 FMS 被吸着在位于两极间的食道部位,且按磁力线方向排列。

FMS 中 5-FU 的含量测定 取本品适量(约含 5-FU 10 mg),精密称定,置 100 ml 容

Table 1. Effect of diameter of 5-FU magnetic microspheres on its quantity retained in a glass tube. Water flow velocity 40 cm/s. External magnetic field strength 0.676×10^5 A/m

Diameter (mm)	FMS injected (mg)	FMS retained (mg)	FMS retained (%)
>1.0	629.8	629.6	99.9
1.00-0.45	605.6	499.2	82.4
0.45-0.30	546.6	7.9	1.45
0.30-0.20	495.8	5.2	1.05
<0.20	590.3	0	0

量瓶中,加 0.1 N NaOH 适量,置 40-50℃ 水浴中振摇 20-30 min,放至室温,用 0.1 N NaOH 稀释至刻度,摇匀。将容量瓶置磁场强度约 0.390×10^5 A/m 的永磁铁上,磁性微球及铁粉被吸着在容量瓶底部。精密吸取上清液 10 ml,置 100 ml 容量瓶中,用 0.1 N HCl 稀释至刻度,以 0.1 N HCl 为空白,按中国药典⁽⁵⁾分析 5-FU,在 265 ± 1 nm 处测吸收度,按 $C_4H_3O_2N_2F$ 的吸收系数为 552 计算即得。

此法可将 5-FU 从 FMS 中提取完全,待液体的 UV 吸收光谱与 5-FU 完全一致,铁与明胶均不干扰测定结果。如直接按药典方法测定,Fe 与盐酸反应生成的 $FeCl_2$ 在 265 nm 处有 UV 吸收,干扰测定结果。

食管组织中 5-FU 吸收量的测定 基本采用氟电极法⁽⁶⁾,并参考文献⁽⁷⁾,为排除与玻璃反应造成的干扰选用了聚乙烯的 1000 ml 氧燃烧瓶。为提高灵敏度,用吸收液直接进行氟电

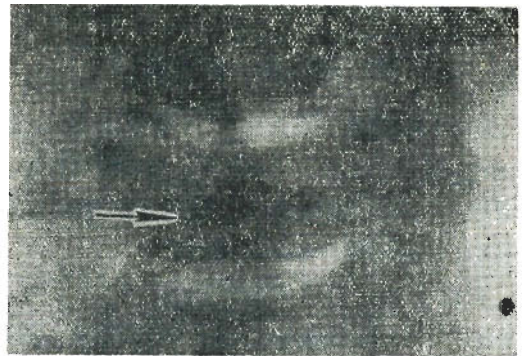


Fig 4. Magnetic guidance for 5-FU magnetic microspheres in human esophagus. (External magnetic field strength 0.955×10^5 A/m)

极法的测定,因此选用了离子强度为0.2, pH 5.86的HAc-NaAc缓冲液作为吸收液。氟电极的灵敏度为19 ng F⁻/ml,吸收液20 ml,食管组织取样80-100 mg,其中5-FU的检测下限为30 μg/g。

取血样0.25 ml,同法测定,其中5-FU的检测下限为12 μg/ml。

FMS在家兔体内的应用 将3只家兔浅麻醉,相当于食管上段处放双极永磁铁,磁场强度 1.25×10^5 A/m将FMS 0.5 g导入食管上口,1 h后取位于磁场中的食管内膜,测得的5-FU吸收量为992-1400 μg/g组织,在食管吸着的FMS量为0.31-0.33 g。解剖同时分别取血0.25 ml,未能检出5-FU,说明其含量低于检测下限(12 μg/ml)。

另取兔3只,iv 5-FU 20 mg/kg,1 h后取食管内膜,未能检出5-FU,说明其含量低于检测下限(30 μg/g)。

故应用FMS,靶区5-FU浓度高于iv的30倍以上,并且血药浓度远低于靶区药物浓度。

讨 论

1. FMS具有运载药量大(约90%),磁响应强(磁化率0.0485 cm³/g),遇水不溶胀,使用中不破坏的优点,有利于磁诱导。碱性下5-FU及B型明胶的网状结构均荷负电,有利于提高溶出速率。

2. 在体外磁诱导实验中,固定磁场强度为1600 G,介质流速为40 cm/s时,虽进样量不同,但最大吸着量相同。由此得出在一定的场强和介质流速下,给药量达到最大吸着量后,

不能通过增加剂量来提高靶区药物浓度。

从图2和3可见,吸着量随介质流速的降低及磁场强度的提高而增大,并具有相似的变化规律。

粒径小于0.45 mm者几乎不被吸着,因为吸着的必要条件是磁吸引力(f_m)大于流体冲力(f_v)(即Stokes力)。由此可导出FMS粒径 r 必须满足下式:

$$r > \sqrt{\frac{9\eta V_s}{2XH\delta H/\delta S}}$$

才能被吸着。式中介质流速 V_s ,粘度 η ,磁场强度 H ,梯度 $\delta H/\delta S$,FMS磁化率 X , f_m 与 r^3 成正比,而 f_v 与 r 成正比, r 增大时 f_m 的增量远大于 f_v 的增量,故吸着量大。

3 靶区药物浓度是比血药浓度更重要的指标,癌的化疗尤其是这样。如何使药物浓集于靶区,如何确定和维持靶区的有效药物浓度,受剂型和分析手段的限制,研究较少。作者利用磁性制剂使食管内膜5-FU浓度达1 mg/g,高于血药浓度至少30倍。但食管癌中5-FU浓度多大对治疗有利,以及如何控制FMS的释药速率及吸着量来满足这一要求,尚待研究。

参 考 文 献

- 1 Widder K, Flouret G, Senyei A. *J Pharm Sci* 1979 Jan; 68(1):79
- 2 日本公开特许, 昭54-52719(1979年4月25日)
- 3 Yuan Z H, Huang S M, Pan Z Y. *IEEE Transactions on Magnetics* 1980 Sep; Mag-16(5):824
- 4 Tanaka N, Takino S, Utsumi I. *J Pharm Sci* 1963 Jul; 52(7):664
- 5 中华人民共和国药典二部 1977:354
- 6 陆明廉、朱秋毓、李兆强. 上海第一医学院学报 1980年6月; 7(6):456
- 7 Shearer D A, Morris G F. *Microchem J* 1970 Jun; 15(2):199

MAGNETIC MICROSPHERICAL CARRIER—A NEW DOSAGE FORM OF FLUOROURACIL AS AN ANTICANCER AGENT

CHEN Qi, SUN Shu-ying, GU Xue-qiu (*Shengyang College of Pharmacy, Shenyang 110015*)

LI Zhao-wu, LI Zhen-xiang (*Shenyang Institute of Metal, Chinese Academy of Sciences, Shenyang 110015*)

ABSTRACT A novel selective anticancer preparation, the 5-FU magnetic microspherical carrier (FMS), was prepared from gelatin matrix. It carried a quantity of drugs equivalent to 90% of its weight, and had strong magnetic response (magnetic susceptibility $0.0485 \text{ cm}^3/\text{g}$). It was retained in a desired target site in human esophagus by magnetic means. One hour after oral administration of FMS the concentration of 5-FU in rabbit's

esophagus mucosa attained 1 mg/g, which was over 30 times as high as that after iv. The quantity of 5-FU in FMS was assayed by UV spectrophotometry. Magnetic guidance of FMS in esophagus was also studied with simulated tests *in vitro* and in rabbits.

KEY WORDS fluorouracil; magnetics; microspheres; carriers; esophageal neoplasms