

• 药剂学 •

辐射法制备喃氟啶植入剂的家兔药物动力学

王文俭¹, 蒋雪涛², 郭涛³, 董志超²(1. 第二炮兵总医院, 北京 100088; 2. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 3. 沈阳军区总医院药局, 沈阳 110015)

摘要:目的:用辐射法制备喃氟啶植入剂,并对其体外溶出和家兔体内药物动力学进行研究。方法:用辐射法制备以聚甲基丙烯酸羟乙酯[Poly(2-hydroxyethyl methacrylate), p(HEMA)]和胶原蛋白(Collagen)复合物[以下简称 p-(HEMA)-胶原]为基质的喃氟啶缓释植入剂,并做体外溶出和家兔体内药物动力学研究,用注射剂作为对照。结果:植入剂的体外释药过程符合 Higuchi 动力学,体外溶出指数为 $t_{1/2} = 9.9\text{h}$, $t_{0.9} = 32.7\text{h}$, 家兔体内药动学参数为: $AUC = 268.666\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$, $MRT = 41.704\text{h}$, $k_a = 0.334/\text{h}$ 。结论:用辐射法制备的 p-(HEMA)-胶原可以作为抗癌药物的植入缓释载体进一步探索研究。

关键词:喃氟啶; 辐射; 植入剂; 胶原蛋白; 聚甲基丙烯酸羟乙酯-胶原蛋白复合物

中图分类号: R945 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2000)01-0019-03

The pharmacokinetics in rabbits of the fluorofur implants made by irradiation-induced polymerization

WANG Wen-jian, JIANG Xue-tao, GUO Tao, DONG Zhi-chao (1. General Hospital of Rocket Forces, Beijing 100088; 2. Dept of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

ABSTRACT: OBJECTIVE: To investigate the in vitro release and the pharmacokinetics in rabbits of the fluorofur implants. **METHODS:** The implant, poly(2-hydroxyethyl methacrylate) [poly(HEMA)]-collagen composite, made by irradiation-induced polymerization, was implanted in the spinalis thoracis muscle of the rabbits and contrasted by fluorofur injection. **RESULTS:** The release profiles in vitro conformed to Higuchi kinetics. The release index of the implant was $t_{1/2} = 9.9\text{h}$, $t_{0.9} = 32.7\text{h}$. The pharmacokinetic parameters in rabbits were: $AUC = 268.666\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$, $MRT = 41.704\text{h}$, $k_a = 0.334/\text{h}$. **CONCLUSION:** The results clearly indicated that the poly(HEMA)-collagen hydrogel made by irradiation-induced polymerization offers excellent potential as a carrier for the sustained release implant of anticancer drugs.

KEY WORDS: fluorofur; implant; irradiation; collagen; poly(HEMA)-collagen composite

甲基丙烯酸羟乙酯(2-hydroxyethyl methacrylate)的聚合物 p(HEMA)和胶原蛋白(collagen)复合物[以下简称 p-(HEMA)-胶原]具有良好的物理机械性能和良好的生物相容性^[1],而被广泛研究应用作植入体内的材料和作为药物释放的载体^[2~4]。p-(HEMA)-胶原的制备方法主要有2种:没有交联的聚合

物^[5]和具有网状交联的聚合物。后一种聚合物的制备方法有3种^[2,6],分别是交联剂法、辐射法和紫外线照射法。本实验是用辐射法将喃氟啶包裹在 p-(HEMA)-胶原中,制成植入剂,并进行体外溶出和家兔体内药物动力学实验。

1 试剂与材料

喃氟啶(上海第十二制药厂); 甲基丙烯酸

羟乙酯(上海珊瑚化工厂); 甲醇(HPLC 级试剂, 沈阳化学试剂厂); 其余试剂均为市售分析纯。

CS501 型超级恒温水浴锅(南通科学仪器厂); 80-Z 型离心沉淀器(上海手术器械厂); 冷冻干燥器(上海医疗器械厂); 751-G UV 分光光度计(上海分析仪器厂); RCD-6 型药物溶出度测定仪(上海黄海药检仪器厂); LC-4A 高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司)。

2 实验方法

2.1 胶原蛋白的提取和喃氟啶植入剂的制备

将刚出生小牛处死取皮, 用酸溶解法提取, 胃蛋白酶处理去除抗原性终端肽^[6]。取喃氟啶 1.6g, 20g/L 胶原蛋白溶液 20ml, HEMA 8ml, 乙二醇 10ml, 混匀, 分别取 1ml 混合物于 1.5ml 塑料离心管中(均在冰浴下进行)。置于⁶⁰Co 源中辐射, 剂量为 16.25kGy, 剂量率为 40.51Gy/min, 取出即得乳白色半透明、光滑、具有弹性的凝胶状物, 此即为含药的 p-(HEMA)-胶原—喃氟啶植入剂。

2.2 体外溶出实验

采用桨法(1995 年版中国药典附录 66 页),

表 1 喃氟啶在植入剂中的包封率($n=38$)

投药量(g)	检出量(g)	包封率(%)	回收率(%)	植入剂数量	平均粒重(g)	平均含药量(g)
1.60	1.188	74.28	100.31	36	0.802	0.033

3.2 体外溶出结果

将喃氟啶从植入剂中溶出百分数对时间平方根按 Higuchi 方程回归, 得溶出方程为:

$$\omega_t/\omega_0 = (1.00 + 2.01t_{1/2})/100, r = 0.998$$

所得植入剂释药曲线无正性偏差(释药曲线末端实际溶出速率高于拟合直线理论估计值), 说明喃氟啶从 p-(HEMA)-胶原骨架中的释放主要依赖于药物从骨架向溶液中扩散的过程^[7]。其 $t_{0.3} = 3.5h$, $t_{1/2} = 9.9h$, $t_{0.9} = 32.7h$, 体外释药规律符合 Higuchi 方程。

3.3 家兔体内药物动力学

在血样处理中, 以安定作内标, 用乙酸乙酯提取血清中的喃氟啶, 用高效液相法测定, 分离效果好, 内标和药物的保留时间分别为 2.2min 和 3.3min。在 1~40 μ g/ml 范围内呈线性相关,

转速 50r/min, 温度(37 \pm 1) $^{\circ}$ C, 溶出介质: 900ml 蒸馏水。定时经 0.8mm 微孔滤膜过滤抽取 2.5ml(并立即补充同温同数量的蒸馏水), 加水至 10ml, 于 270nm 处测吸收度, 并做空白对照。

2.3 家兔体内药物动力学研究

将植入剂埋入家兔胸棘肌内, 定时采耳缘静脉全血 1.0ml, 静置 2h, 4000r/min 离心 20min, 取血清 0.5ml, 加入 100 μ g/ml 安定标准液 0.1ml 作为内标, 加入 0.5mol/L 磷酸二氢钾溶液 0.1ml 调节 pH, 用 7.0ml 乙酸乙酯分 3 次(3, 2, 2ml) 提取, 合并提取液, 在 50 $^{\circ}$ C 水浴用氮气流吹干。样品管用 2.0ml 流动相(甲醇:水=85:15) 溶解, 取 10 μ l 溶液进样 HPLC 测定含药量。

3 结果

3.1 所制喃氟啶植入剂包封率

按照植入剂制备方法, 将所得植入剂收集, 水洗后剪碎, 加水匀浆并加水定容至 1000ml, 使药物全部溶出(结果稳定), 经 0.8mm 微孔滤膜过滤, 测定喃氟啶含量及包封率。结果见表 1。

所得标准曲线为:

$$C = -0.591 + 9.356R, r = 0.994$$

其中, C 为喃氟啶浓度, R 为喃氟啶与内标峰面积比。

安定与喃氟啶性质稳定, 喃氟啶日内平均回收率为(102.98 \pm 8.56)%, $RSD = 3.34\%$ 。

将所得实验数据用实用药代动力学计算程序 3P87 处理, 得到动力学曲线为具有一级消除的二室模型, 其 $AUC = 268.666h \cdot \mu$ g/ml, $MRT = 41.704h$, $K_a = 0.334/h$; 对照肌注喃氟啶注射液的动力学曲线为一级消除的一室模型, 其 $AUC = 171.184h \cdot \mu$ g/ml, $MRT = 7.636h$, $K_a = 13.688/h$, 相对于注射剂的生物利用度为 156.95%。

4 讨论

甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA) 分子中有可聚

合的双键和活性的羟基, 分子间可以发生各种聚合反应, 如聚合、共聚合、酯化、醚化、加成反应等, 乙二醇的两个羟基更能促进、参与这些反应, 辐射能引发这些反应。所得植入剂的体外溶出和体内平均保留时间都较长, 这是因为在 HEMA 受辐射聚合时, 部分胶原蛋白由于辐射而变性, 使其严格的空间螺旋结构发生了变化, 有规则的肽链结构打开呈松散不规则的结构, 进而在 p(HEMA) 孔隙中成凝胶状, 阻碍了喃氟啶向外渗透溶出, 表现在具有较慢的释药速度。

辐射法制备植入剂具有方法简便、便于铸型等优点, 其剂型形成和释药行为主要与辐射剂量有关。辐射剂量和剂量率的增大均可使药物溶出速率降低, 这是由于辐射引发分子间的缩合反应, 辐射越强, 交联密度就越高, 药物溶出速度也越慢^[8]。但当辐射剂量过大时, 就会使喃氟啶的结构发生变化, 从而使喃氟啶的性质和活性发生改变。本文曾在灭菌辐射剂量 (600kGy) 辐射 24h, 结果发现 270nm 处的吸收峰消失了。所以辐射剂量不宜过大, 本文的 16. 25kGy 较好, 即能达到聚合缓释目的, 又不破坏喃氟啶的性质。

参考文献:

- [1] Stol M, Tolar M, Adam M. Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) - collagen composites which promote muscle cell differentiation in vitro[J]. *Biomaterials*, 1985, 6(3):193.
- [2] Jeyanthi R, Panduranga PK. Collagen - poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels for the controlled release of anticancer drugs — preparation and characterization[J]. *J Bioactive and Compatible Polymers*, 1990, 5(4): 194.
- [3] Jeyanthi R, Panduranga RK. In vitro biocompatibility of collagen - poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels[J]. *Biomaterials*, 1990, 11(5):238.
- [4] Cifkova I, Sol M, Holusa R, et al. Calcification of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) - collagen composites implanted in rats[J]. *Biomaterials*, 1987, 8(1): 30.
- [5] Stol M, Tolar M, Adam M, et al. Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) - collagen composites for biomedical applications [J]. *J Bioactive and Compatible Polymers*, 1991; 6(6): 308.
- [6] 王文俭, 蒋雪涛, 郭涛, 等. 喃氟啶植入剂的研究[J]. *中国药学杂志*, 1998, 33(12): 729.
- [7] Higuchi WI. Analysis of data on the medicament release from ointments[J]. *J Pharm Sci*, 1962, 51(6):802.
- [8] Xie Huaijiang, Song juzhong, Peng tao. Study on anti-cancer drugs prepared by radiation induced polymerization[J]. *Radiat Phys Chem*, 1993, 42: 931.

收稿日期: 1999- 06- 25

姝乐颗粒剂制备工艺的研究及定性分析

景莉¹, 孙伟张¹, 张丽², 曹卫¹(1. 成都军区总医院药学部, 成都 610083; 2. 贵阳医学院药理学系 95 级, 贵阳 550004)

摘要:目的: 研究中药姝乐颗粒剂的制备工艺及定性鉴别。方法: 利用正交实验设计优化提取条件, 以收膏率为指标, 采用二因素(煎煮时间和加水量倍数), 三水平进行煎煮条件的选择。并采用薄层色谱法对制剂中川芎, 当归, 延胡索进行了定性鉴别。结果: 优选出的煎煮条件为 A₁B₁, 即第 1 次加 15 倍量水煎煮 1. 5h, 第二次加 10 倍量水煎煮 1. 0h。且薄层色谱斑点清晰。结论: 本提取工艺及质量可行。

关键词: 姝乐颗粒剂; 正交设计; 定性; 薄层层析法

中图分类号: R944. 2⁺ 7

文献标识码: A

文章编号: 1006- 0111(2000)01- 0021- 04

The preparation technique and qualitative analysis of ShuLe granules

JING Li, SUN Wei-zhang, ZHANG Li, CAO Wei (Department of Pharmacy, Chengdu General Hospital of PLA, Chengdu 610083)