

· 译文与文摘 ·

丝裂霉素C微球——一种药物释放新方法

Fujimoto S 等

当肝脏恶性肿瘤的营养主要由一根主动脉提供时,通过该动脉的化疗能提高药物对肿瘤的靶向性。如果能提高局部肝血管的药物浓度,那么对肝肿瘤的治疗效果就可进一步改善。已做的控释和缓释抗癌药的研究有纤维蛋白碎块,聚丙烯酰胺微球和白蛋白微球。直径约 $1\mu\text{m}$ 的白蛋白微球作为药物载体在临床上已用于治疗肿瘤。

作者研制了直径约 $50\mu\text{m}$ 作为动脉靶向抗癌药的丝裂霉素C(MMC)白蛋白微球。可通过插管将该制剂注入家兔、大鼠和人的动脉中。选用MMC作为微球的模型药物是因为MMC对胃癌、胰腺癌及色素癌有治疗作用;它非特异性地作用于细胞的各个阶段;易受肝脏代谢降解而使血药度下降过快;其疗效常因并发严重的骨髓抑制而受限制。

方法与结果

MMC微球的制备

含MMC的白蛋白微球由乳剂凝聚制成。MMC白蛋白微球的固化是在 120°C 的油中变性或经戊二醛交连。在乳化过程中可通过调节油中或辛烷中的表面活性剂的HLB平衡值来控制微球的直径大小。微球平均直径(S.D)为 $45\pm 8\mu\text{m}$,含药量为5%左右。

药物的体外释放

MMC微球释放的药物由带纤维透析管的动力学透析系统进行检测(Visking Co., Chicago, Ill., U. S. A.)。100mg MMC微球混悬在等渗的磷酸缓冲液(pH7.2)中,经超声波处理10min后,以 $50\times g$ 离心,除去

吸附在微球表面的MMC。沉淀物再混悬在装有3.0ml等渗缓冲液的纤维素透析管中,并将它放置在47ml的等渗缓冲液中,在 37°C 时进行透析,同时用电动搅拌机搅拌液体,在规定时间内,从外液(47ml)吸取1ml作为样品,同时补充磷酸缓冲液至原体积。样品中MMC的浓度用分光光度法在360nm进行测定。

MMC微球的体外释放相当缓慢,24hr后,MMC微球仅释放10%的MMC,而常规使用的MMC 1hr后就完全溶出。

药物的体内释放

A. 药物在兔股动脉中的释放

当动脉灌注常规使用的MMC后,外周血管中的MMC浓度迅速下降($T_{1/2}=7\sim 10\text{min}$)。而用了MMC微球后,外周血管中血药浓度的下降起初 $T_{1/2}=20\text{min}$,接着第二个 $T_{1/2}=170\text{min}$,尤其是在右股静脉中的MMC浓度明显提高,且非常缓慢地下降,其半衰期 $T_{1/2}=170\text{min}$ 。

测定肌肉中MMC含量表明,用MMC微球者其高浓度可维持6hr以上,而常规使用的MMC在2hr后就降到最低浓度。

与常规使用MMC相比,用MMC微球的家兔的肿瘤组织,其较高的药物浓度可维持6hr以上。而常规使用的MMC在3hr后就降到最低浓度。

B. 药物在Wistar大鼠肝动脉中的释放

通过肝动脉插管给药,常规使用MMC的大鼠,其静脉血中的药物浓度下降迅速,第一个 $T_{1/2}=2\text{min}$,第二个 $T_{1/2}$ 约为14min,

而用 MMC 微球的 Wistar 大鼠, 给药后 5min, 静脉中的血药浓度是常规使用 MMC 的十分之一, 之后药物浓度缓慢下降, $T_{1/2} = 50\text{min}$ 。

VX-2 肿瘤的生长及家兔的存活率

使用 MMC 微球后肿瘤生长受到明显抑制并且消失。而用空白微球和常规使用 MMC 的肿瘤, 生长速度几乎与对照组一样。

9 周内所有对照组、常规使用 MMC 组和使用空白微球组的家兔全部死亡。而使用 MMC 微球的实验兔, 在上述时间内仍有十分之五存活且它们的肿瘤已经消失。

动脉内灌注 MMC 微球对肝功能的影响

为研究 MMC 微球灌注治疗的副作用, 在规定时间内对 6 只接受 MMC 微球治疗的实验兔进行血浆 GOT 和 GPT 测定表明, 在治疗后 24hr 血浆中 GOT 和 GPT 出现峰值。过后, 这些酶的含量几乎与治疗前一样。

讨 论

肝脏恶性肿瘤主要由肝动脉供血, 对不能手术的肝癌, 可采用肝动脉结扎治疗。结

扎肝动脉能抑制肿瘤的生长, 最终可使肿瘤消退。但结扎后不久肝血管造影常能见到有侧枝和(或)畸变动脉形成。这样, 结扎治疗的效果是较差的。已有报道动脉给药的化疗能有效地提高存活率。显然, 动脉灌注的临床效果取决于药物对肿瘤的靶向释放程度。这种通过肝动脉给药来延长药物释放的缺点有: (a) 药物释放系统的机械问题, 包括泵的故障, 导管破裂或阻塞及动脉中形成血栓或出血。(b) 需长期住院治疗或携带一只笨重的泵。(c) 药物迅速从肿瘤血管中清除。而用本微球治疗有望克服后两个缺点。微球中药物释放速率与加热固化白蛋白或(和)用戊二醛交联固化白蛋白的程度有关。这样当 MMC 微球进入动脉中, 就能选择性地 在肿瘤血管的小动脉中停留数天或数周。这种靶向给药可使肿瘤部位的 MMC 浓度增大, 药物停留时间延长, 并使药物对机体的毒副作用减小至最轻程度。

(Cancer Drug Delivery 1985, 2(3)

:173. 钟建平节译 陈国神校)