

# 顺铂乙基纤维素微球在狗颌面部动脉栓塞 的药代动力学研究

魏树礼 齐宪荣 杨杰\*

(北京医科大学药学院, 北京 100083; \*北京医科大学口腔医学院, 北京 100081)

**摘要** 报道了顺铂乙基纤维素微球的研制与药代动力学研究。对狗进行颌面部动脉栓塞实验, 并与静脉滴注对照, 用非火焰原子吸收分光光度法测定了外周静脉及组织的药物浓度。结果表明外周静脉血药浓度栓塞组低于对照组, 而组织中的浓度则相反。故动脉栓塞化疗可提高药物在靶组织中的浓度, 降低药物的全身毒副反应, 从而达到靶向治疗的目的。

**关键词** 顺铂乙基纤维素微球; 动脉栓塞; 药代动力学

动脉栓塞化疗指用载药微球类栓塞物质进行动脉栓塞, 使之具有栓塞与化疗双重作用, 既可阻断肿瘤部位的动脉血供, 又能提高肿瘤组织的血药浓度, 故可增强抗癌药物的疗效, 降低其毒副作用。此项技术是近年来治疗恶性肿瘤的有效方法。动脉栓塞治疗肝癌国内外已有不少报道<sup>(1~3)</sup>, 而用于头颈部的治疗却不多见。1986年 Okamoto 等<sup>(4)</sup>首次将动脉栓塞化疗用于头颈部肿瘤的治疗, 扩大了这一疗法的应用范围。考虑到顺铂(DDP)是治疗头颈部肿瘤的有效药物, 本文用顺铂乙基纤维素微球(DDP-EC-ms)进行狗颌面部动脉栓塞药代动力学实验研究, 以探讨 DDP-EC-ms 在临床治疗头颈部恶性肿瘤的可行性及价值。

## 实 验 部 分

### 材料与仪器

顺铂(锦州制药一厂); 乙基纤维素(上海试剂二厂); 二氯甲烷(AR, 北京化工厂); 原子吸收分光光度计(Varian 公司 Spectra A-40 型); 血管造影机(Siemens 公司 1000 mA polydoros 80 Angiotron CMP)。

### DDP-EC-ms 的制备

参照 Spenlehauer<sup>(5)</sup> 制备顺铂聚乳酸微球所使用的溶媒挥发法, 有机相为二氯甲烷, 水相为含 0.9% 的氯化钠溶液, 并调节 pH 至适当值, 乙基纤维素与顺铂分别溶解后混悬于有机相中, 制成水包油乳剂, 在搅拌下二氯甲烷挥发后成球, 过滤干燥筛分, 微球用原子吸收分光光度计测定含量<sup>(6)</sup>, 用扫描电镜观察形态。

### 顺铂血药浓度的测定

选用非火焰原子吸收分光光度法测定血浆中顺铂的含量。

**1 铂标准检测液的配制** 精密称取 100.0 mg 纯铂丝, 溶于 8 ml 王水, 加热溶解。蒸

干,加入 0.5 ml 盐酸和 0.01 g 氯化钠,再蒸干,用盐酸溶液(1:1)2 ml 溶解残渣,用去离子水稀释至 100 ml,本溶液含铂 1 mg/ml,用时以去离子水稀释成所需浓度。精密吸取稀释后的铂溶液 200  $\mu$ l,加空白狗血浆 200  $\mu$ l 和 0.1% Triton X-100 600  $\mu$ l,使体积为 1.00 ml,最后制得铂浓度为 0.1 ~ 1.0  $\mu$ g/ml 一系列标准溶液。

**2 操作条件** 灯电流:10 mA;波长:265.9 nm;狭缝:0.2 nm;载气(氩气)流量:3.0 L/min;进样体积:20  $\mu$ l;测量指标:峰高。加热程序:干燥 75 ~ 90  $^{\circ}$ C,65 s;灰化 1200 ~ 1200  $^{\circ}$ C,13 s;原子化 2700 ~ 2700  $^{\circ}$ C,3 s;清除 2700  $^{\circ}$ C,1 s。

### 3 血样与组织样品的处理

**血样的处理** 精密称取血浆 200  $\mu$ l,去离子水 200  $\mu$ l 和 0.1% Triton X-100 600  $\mu$ l 于 1.5 ml 塑料离心管内,混匀待测定。

**组织样品的处理** 取组织适量称重,剪碎,加入 0.1% Triton X-100(液体:组织 = 20 ml:1 g,湿重)制成匀浆备用。

### 4 样品的测定

将铂标准检测液、血浆样品和组织样品用非火焰原子吸收分光光度法(FAAS),按照操作条件进行测定,每个样品测两次取平均值。血药(或组织)中顺铂的浓度按下式计算: $C = (a \times 5) / 0.6498$ 。

其中 C 为血浆(或组织)中顺铂的浓度( $\mu$ g/ml);a 为测得血浆(或组织)中铂的浓度( $\mu$ g/ml);5 为稀释倍数;0.6498 为顺铂中铂的含量。检测限 0.042  $\mu$ g/ml(Pt),RSD = 2.2%。

### 动物实验

选择成年杂种体重 15 ~ 17 kg 狗 9 只,随机分为三组,每组 3 只,A 组为动脉栓塞组,用 DDP-EC-ms 150 mg(直径为 216 ~ 441  $\mu$ m,顺铂含量为 45 mg)施行狗颌动脉栓塞,整个操作在血管造影机监视下完成。栓塞前取前肢静脉血 5 ml 作对照。栓塞后按规定时间分别抽取同侧前肢静脉血 2 ml,为避免玻璃的影响,故置于塑料管内,静置 10 min,用 4000 r/min 离心 20 min,分离血清。B 组为静脉点滴对照组,将狗麻醉后,取顺铂 30 mg 溶于 150 ml 5% 葡萄糖盐水中滴注,1 h 滴完,然后按栓塞组同样时间取血并处理。

**组织的采集** A 组栓塞、B 组滴完后于 1 h,8 h,3 d 分别取狗栓塞部位附近组织上唇部分适量,按前述组织样品处理的方法制备样品。C 组用微球颌动脉栓塞后,观察动物神态及栓塞效果,并作病理检查血管造影与平片观察。

## 结果与讨论

1 实验制得 DDP-EC-ms,直径 216 ~ 441  $\mu$ m,顺铂含量为 30%,此种微球大小范围符合临床颌内动脉栓塞的要求,微球为黄色球形,表面光滑,分散度良好,能顺利通过导管。微球形态见图 1,比文献<sup>(6)</sup>报道的微囊圆整。

2 顺铂静脉滴注与 DDP-EC-ms 颌动脉栓塞外周静脉血药浓度测定结果见图 2,静脉滴注(30 mg)后 10 min 血药浓度高达 2.68  $\mu$ g/ml,然后迅速下降,而颌动脉栓塞组血药浓度逐渐升高,72 h 达最大浓度为 0.411  $\mu$ g/ml,并维持较长时间。静脉滴注对照组用药理学学会编制的《实用药代动力学计算程序 3P87》进行拟合,结果表明为二室模型,并计算出有关动力学参数。颌动脉栓塞组数据尚无适当的模型拟合,故仅用统计矩的方法处理,将处

理结果与对照组动力学主要参数一并列于表 1。

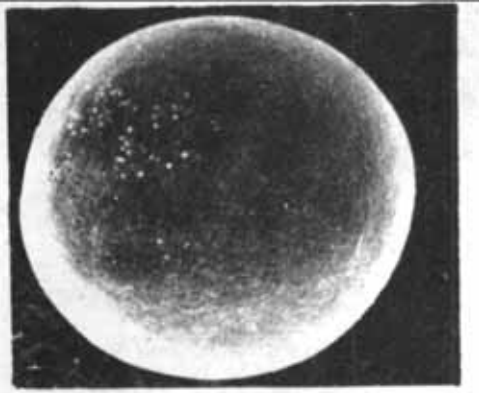


Fig 1. Scanning electron micrograph of DDP-EC-ms.

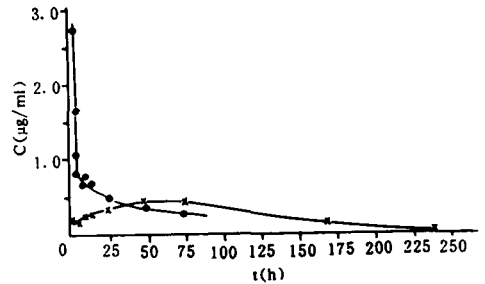


Fig 2. DDP concentration in dog blood  $\times - \times$  DDP-EC-ms (45 mg as DDP intraarterially, n=3);  $\bullet - \bullet$  DDP in solution (30 mg infusion, n=3).

Tab 1. The pharmacokinetic parameters of control group (A) and DDP-EC-ms arterial embolization group (B) in dogs

Group	No.	$\alpha$ ( $h^{-1}$ )	$\beta$ ( $h^{-1}$ )	$T_{1/2(\alpha)}$ (h)	$T_{1/2(\beta)}$ (h)	$V_c$ (L)	Cl (L/h)	AUC ( $\mu g \cdot h/ml$ )	AUMC ( $\mu g \cdot h^2/ml$ )	MRT (h)
A	1	3.22	0.0138	0.214	50.29	9.81	0.507			
	2	2.31	0.0071	0.299	97.04	6.59	0.205			
	3	1.96	0.0086	0.352	80.50	9.28	0.394			
	$\bar{X}$	2.49	0.0098	0.288	75.94	8.56	0.368	60.65	4613.59	76.06
	SD	0.65	0.0035	0.069	23.70	1.73	0.152			
B								65.64	8178.23	124.57

从表 1 的数据  $T_{1/2(\alpha)}$  为 0.288 h,  $T_{1/2(\beta)}$  为 75.94 h 与文献报道的平均分布  $T_{1/2}$  20 ~ 30 min、平均血浆消除相  $T_{1/2}$  60 ~ 70 h 非常接近<sup>(7)</sup>。同时也可看出栓塞组 MRT 124.5 h 比对照组 76.06 h 大得多。根据表 1 与图 2 的数据说明静脉点滴组血药浓度开始过高, 是本药产生毒副作用特别是肾毒性的主要原因, 而动脉栓塞组血药浓度平稳, 作用时间延长, 推测毒副作用会大大下降。

3 颌动脉栓塞组与静滴对照组组织浓度测定结果见图 3。该图与 Okamoto<sup>(4)</sup> 报道的患上颌部癌病人, 栓塞后所得三点组成的组织浓度图形很相似。从图中可以看出栓塞组其组织中的浓度大大高于静滴对照组, 对照组中的药物浓度很低, 故动脉栓塞易于使药物浓集于靶组织, 而提高抗癌药物的疗效, 达到靶向治疗的目的。

4 C 组动物颌动脉用微球栓塞后, 上下颌骨组织学检查、上颌骨大棉胶切片均能见到与体外观察大小、形态和结构完全相同的微球堵塞管腔(图 4)。微球主要堵塞在分支动脉与末梢动脉, 并有透明血栓形成和红细胞堆积, 被堵塞的血管周围未见明显的炎症细胞浸润。狗颌面部动脉栓塞后, 未出现明显的局灶性或广泛性骨组织坏死, 可能跟颌面部血供丰富、同侧和对侧吻合支多以及交叉供血有关, 这表明颌动脉栓塞是安全的, 具有临床实用价值, 为颌面部肿瘤的治疗提供新的途径。

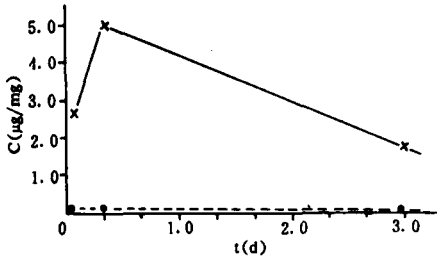


Fig 3. DDP concentration in upper lip tissue of dogs. × — × DDP-EC-ms (45 mg as DDP intraarterially, n=3); • — • DDP in solution (30 mg infusion, n=3).

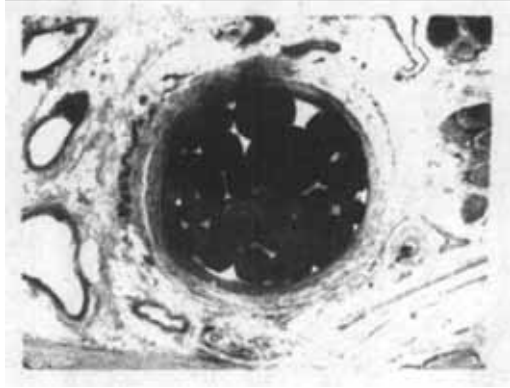


Fig 4. Microspheres filled in the vessel cavity after maxillary arterial embolization.

### 参 考 文 献

1. Fujimoto S, et al. Biodegradable mitomycin C microspheres given intraarterially for inoperable hepatic cancer. *Cancer* 1985; 56: 2404.
2. 魏树礼, 等. 丝裂霉素 C 白蛋白微球的研究. *北京医科大学学报* 1990; 22: 201.
3. 魏树礼, 等. 聚乙烯醇微球的研究. 同上 1990; 22: 133.
4. Okamoto Y, et al. Arterial chemoembolization with cisplatin microcapsules. *Br J Cancer* 1986; 53: 369.
5. Spenlehauer G, et al. Formation and characterization of cisplatin loaded poly (d, l-lactide) microspheres for chemoembolization. *J Pharm Sci* 1986; 75: 750.
6. Hecquet B, et al. Preparation and release kinetics of microencapsulated cisplatin with ethylcellulose. *J Pharmacol* 1984; 36: 803.
7. Ames M, et al. *Pharmacokinetics of Anticancer Agents in Humans*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1983: 408 ~ 410.

## STUDIES ON PHARMACOKINETICS OF CISPLATINE-ETHYLCELLULOSE MICROSPHERES FOR MAXILLARY ARTERIAL EMBOLIZATION IN DOGS

SL Wei, XR Qi and J Yang\*

(School of Pharmaceutical Science, Beijing Medical University, Beijing 100083; \* College of Buccal Cavity Medicine, Beijing Medical University, Beijing 100081)

**ABSTRACT** This paper reports the preparation and pharmacokinetic studies of DDP-EC-ms. The DDP-EC-ms were infused into the maxillary artery of dogs and DDP were infused into the vein as control. The concentration of DDP in peripheral venous blood and tissue was determined by FAAS. Results showed that the DDP level of DDP-EC-ms in the circulating blood was significantly lower than that in dogs given DDP intravenously. However, a significantly higher DDP concentration in tissues was found in dogs treated with DDP-EC-ms. These facts suggest that maxillary arterial embolization with DDP-EC-ms, which significantly reduced the systematic side effects and increased the level of DDP in the embolized local tissue, could achieve the purpose of targeted cancer therapy.

**Key words** Cisplatin-ethylcellulose microspheres; Arterial embolization; Pharmacokinetics