

碘油抗癌药乳剂与混悬剂的基础实验研究

施海彬 李麟荪 谈恒山

摘要: 将40%碘油(LIP)或超液态碘油(UFL)与丝裂霉素C(MMC)用“泵法”配制成不同的乳剂与混悬剂。将各种制剂用肉眼与显微镜观察其物理稳定性,用溶出试验仪以桨叶法进行药物释放试验,释放的MMC浓度用分光光度法测定。结果表明,碘油抗癌药化疗栓塞剂的两类制剂中乳剂的稳定性较差,油水易分层,药物释放快;油水比对乳剂的稳定性有明显影响,4:1的乳剂比2:1者稳定;用UFL制成的乳剂优于用LIP制成者。混悬剂较稳定,考虑到碘油的粘稠度,以UFL制成的混悬剂更适合于临床使用。

关键词: 碘化油 乳剂 栓塞治疗 肝肿瘤

The Physicochemical Properties of Lipiodol-Anticancer Drug Emulsion and Suspension

Shi Hai-bin, et al. Department of Radiology,
First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University,
Nanjing, 210029

ABSTRACT: Two types of emulsions and suspensions were prepared using 40% Lipiodol (LIP) and Ultra-Fluid Lipiodol (UFL) with mitomycin C (MMC) by the “pumping technique”. The physical stabilities of each preparation were examined microscopically and macroscopically. The drug release test was made by using dissolution tester under rotating bar method, the concentrations of MMC released from the preparations were determined spectrophotometrically. The results showed that the emulsion was unstable, underwent phase separation easily and drug release rapidly. The stability of the emulsion was related to the proportion Lipiodol and aqueous solution (oil/water ratio). The ratio of 4:1 was much more stable than that of 2:1. The stability of the UFL emulsion was better than that of the LIP. The suspension was more stable than the emulsion. The UFL suspension was much more suitable for clinical use because of not so viscous than the LIP.

Key Words: Lipiodol emulsion Embolization therapy Liver neoplasm

经肝动脉碘油抗癌药化疗栓塞是目前研究肝癌非手术治疗的首选方法。近年来用于化疗栓塞术的药物剂型,多数是不稳定的乳剂,这种乳剂油水易分层,抗癌药不易随碘油滞留于肝癌组织中,影响疗效。本实验分别将碘油及超液态碘油与丝裂霉素C配制成几种乳剂与混悬剂,比较两类制剂的物理稳定性及药物释放特性,为进一步临床应用提供依据。

材料与方法

一、材料

40%碘油(Lipiodol, LIP, 上海信谊药厂),超液态碘油(Ultra-Fluid Lipiodol, UFL, 含碘38%, 法国Guerbet公司),丝裂霉素C(Mitomycin C, MMC, 日本协和发酵工业株式会社),

作者单位: 210029 南京医科大学第一医院放射科 (施海彬 李麟荪), 南京军区南京总医院药理科 (谈恒山)

60%泛影葡胺(Urography, UR,上海信谊药厂。

二、乳剂与混悬剂的配制

混悬剂是将 MMC 直接与碘油混合,而乳剂是先将 MMC 溶解于 UR,再与碘油混合。分别将所需成份加入用乳化针头连接的两个注射器中,来回推抽(“泵法”)20 次。所有乳剂与混悬剂,均每 3ml 中加入 MMC 1mg。

配制成的乳剂与混悬剂分别为:(1)碘油丝裂霉素乳剂(LME);(2)超液态碘油丝裂霉素乳剂(UME);(3)碘油丝裂霉素混悬剂(LMS);(4)超液态碘油丝裂霉素混悬剂(UFL-MMC Suspension, UMS)。

三、物理稳定性观察

各种制剂配制后均于室温下用光镜观察不同时间其中的药物颗粒或水相分布的变化。同时,均静置于试管内 24 小时,观察混悬剂中 MMC 颗粒沉淀与乳剂中油水分层情况。

四、药物释放试验

用 ZKS-4 智能溶出试验仪以桨叶法持续测定 2 小时,37℃,桨叶转速 50rpm。将制剂 3ml 立即注于有磷酸盐缓冲液(PBS,500ml,pH7.4,0.01mol/L)的瓶底部,间隔一定时间抽取 PBS4ml,再加入等量新鲜 PBS 以维持起始量。最后测定每份 PBS 中的 MMC 含量。

五、MMC 含量测定

用 UV-754 分光光度计测定。MMC 的吸收峰为 363nm, $E_{1\%}^{1cm} = 660^{[2]}$, 浓度换算公式: $C = A / (E \cdot b)$ 。C 为药物浓度, A 为吸光度, E 为吸光系数, b 为比色皿内液层厚度 1cm。对照用 PBS。将抽取的每份 PBS 中 MMC 以溶出百分比表示,描述出药物释放曲线。另外,用阶段分析法计算半量溶出时间(MDT)^[3]。

结 果

一、乳剂与混悬剂的物理稳定性

几种乳剂于试管内静置 24 小时观察的油水分层情况,见表 1。LIP 与含一定量蒸馏水的 UR 以 2~3:1 配制的乳剂和 LIP 或 UFL 与 UR 以 2:1 配制的乳剂均立即分层; LIP: UR 为 3:1 者半小时完全分层,而 LIP: UR = 4:

1 与 UFL: UR = 3:1 的乳剂,1 小时完全分层, UFL: UR = 4:1 者 2 小时完全分层。将生理盐水(NS)代替 UR 配制乳剂,即使油水比 4:1 者亦立即完全分层。

表 1 几种乳剂于试管内静置 24 小时观察的油水分层情况

乳剂	成份		开始分层时间 (小时)	完全分层时间 (小时)
	碘油	水溶液 油水比		
LIP	UR+W*	2:1或3:1	0	0
LIP	UR	2:1	0	0
LIP	UR	3:1	0	0.5
LIP	UR	4:1	0.5	1
UFL	UR	2:1	0	0
UFL	UR	3:1	0.5	1
UFL	UR	4:1	1	4
LIP	NS	2~4:1	0	0
UFL	NS	4:1	0	0

* 每 ml UR 中加入蒸馏水(0.08ml, 0.17ml, 0.23ml)

混悬剂亦于试管内静置 24 小时,结果 LMS 1 小时开始部分沉淀,6 小时全部沉淀, UMS 则半小时开始沉淀,3 小时全部沉淀。

几种制剂于光镜下观察显示:油水 2:1 与 3:1 的 LME 及 2:1 的 UME 配制后立即合并为大水滴;4:1 的 LME 与 3:1 的 UMF 配制后 3 分钟内即大部分水滴融合,1 小时合并为大水滴;4:1 的 UME 3 分钟有小部分水滴融合,1 小时大部分融合,2 小时成为大水滴, UMS 与 LMS 配制后 2 小时内其中的 MMC 颗粒均无融合,为均匀分布的六面立方晶体。

二、药物释放规律

两种乳剂的油水比均为 4:1。乳剂中 MMC 释放均快于混悬剂;两种不同的碘油制成的乳剂及混悬剂均有差异, LME 中 MMC 释放快于 UME($P < 0.01$),但 LMS 慢于 UMS($P < 0.01$)。而以 2~3:1 油水比配制的两类乳剂,1 分钟内 MMC 大部分释放,画不出释放曲线。对几种制剂的半量溶出时间(MDT)进行比较(表 2),结果与对同一时间 MMC 释放量一致。

讨 论

要达到较理想的效果,就应使抗癌药能选

表 2 几种制剂的半量溶出时间(MDT)

制剂	LME	LMS	UME	UMS
MDT(分)	2.98± 0.27*4	32.52± 8.36	7.75± 1.60	16.64± 2.73*4

*与 LMS 比较 $P < 0.01$ 4与 UME 比较 $P < 0.01$

择性地长期作用于肿瘤^[4]。众所周知,由于碘油经肝动脉注入后可选择性滞留于肝癌中,所以抗癌药与碘油结合可治疗肝癌^[5]。碘油与抗癌药所配制剂的物理稳定性和药物释放速度,是决定疗效的重要因素^[6]。结果可得以下结论。

一、碘油与泛影葡胺配制的乳剂是不稳定的,水滴易融合,油水易分层,MMC 释放很快。这种油水分层可能是由于碘油与泛影葡胺的比重不同所致。如用生理盐水代替泛影葡胺配制乳剂,则乳剂更不稳定,因生理盐水与碘油的比重差距更大。Nakamura^[7]报告,在 60%UR 中加入一定量的蒸馏水(10mlUR 加 1.7ml)使之与碘油等比重,然后与碘油以 1:3 的比例混合制成的乳剂 24 小时不分层。我们以同样方法配制,但油水仍很快分层,可能是国产的碘油及泛影葡胺与国外的产品比重有差异。

二、碘油种类、油水比例对乳剂的稳定性有明显影响。无论从水滴融合、油水分层,还是从 MMC 释放规律观察,以 UFL 制成的乳剂(UME)明显地比 LIP 制成者(LME)稳定。UFL 的粘稠度也比 LIP 小,更容易包围在含抗癌药的水相周围。因而也较 LIP 易于使用。

乳剂中油水比例越小,即所含的水越多,乳剂就越不稳定。油水比 2:1 的 LME 与 UME;油水立即分层,药物溶出试验 1 分钟内 MMC 大部分释放。国内使用的制剂油水比多数为 2:1,甚至 1:1、1:2 的乳剂,影响了临床疗效。

三、混悬剂较上述乳剂稳定,MMC 颗粒沉淀与 MMC 释放较慢。Katagiri^[8]以碘油阿霉素(ADR)混悬剂作研究,静置 24 小时后 ADR 颗粒仍无沉淀。这可能与抗癌药颗粒的大小、形态结构有关。我们观察到,二种混悬剂之间 MMC 沉淀及释放亦有区别,这显然与油的粘稠度有关。粘稠度较大使用时经导管推入阻力也

大,具有一定难度。相反,UMS 的推动阻力就较小。尽管 UMS 中 MMC 释放快于 LMS,但仍慢于 UME,由于其粘稠度小,更适合于临床。

目前,国内外在肝动脉灌注,化疗栓塞中常用的抗癌药有 5-氟脲嘧啶(5-Fu)、顺铂(CDDP)、ADR 及 MMC。5-Fu 为水溶液,配制成乳剂则浓度太低,故只能用于灌注;CDDP 溶解度很小,仅 1mg/ml^[8],只能配制混悬剂或灌注;ADR 与 MMC 的水溶性均较好,又是固定包装,故可配制乳剂与混悬剂,且较常用。

综上所述,碘油抗癌药化疗栓塞剂的二类制剂中混悬剂较乳剂稳定,碘油种类、油水比例对乳剂的稳定性有明显影响;考虑到碘油的粘稠度,以 UFL 配制的混悬剂更适合于临床。

参考文献

- 1 Okayasu I, et al. Selective and persistent deposition and gradual drainage of iodized oil, Lipiodol in the hepatocellular carcinoma after injection into the feeding hepatic artery. *Am J Clin Pathol*, 1988; 90:536.
- 2 Schvartz HS, et al. Pharmacology of mitomycin C II renal excretion and metabolism by tissue homogenates. *Pharmacol Exp Ther* 1961; 133: 335
- 3 Tanigawara Y, et al. New method for the evaluation of in vitro dissolution time and disintegration time. *J Pharm Bull*, 1982; 30:1088.
- 4 Juni K, et al. Preparation and evaluation in vitro and in vivo of polylactic acid microspheres containing doxorubicin. *Chem Pharm Bull* 1985; 33: 313.
- 5 Iwai K, et al. Use of oily contrast medium for selective drug targeting to tumor: enhanced therapeutic effect and X-ray image. *Cancer Research* 1984; 44:2115.
- 6 Katagiri Y, et al. Adriamycin-Lipiodol suspension for i.a. chemotherapy of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23:238.
- 7 Nakamura H, et al. Transcatheter oily chemobolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1981; 98:703.
- 8 Shibata J, et al. Hepatic arterial injection chemotherapy with cisplatin suspended in an oil-lymphographic agent for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; 64:1586.