

文章编号:1000-582x(2000)06-0135-03

抗癌药物呋氟尿嘧啶的电化学控制释放

邵方¹, 李明春¹, 陈昌国²

(1. 第三军医大学 基础部化学教研室, 重庆 400038; 2. 重庆大学 应用化学系, 重庆 400044)

R979.1

TQ 463.54

摘要: 采用聚吡咯修饰铂电极对抗癌药物呋氟尿嘧啶进行电化学控制释放, 结果表明该药物的负载与释放由聚吡咯膜的电化学氧化还原过程决定, 其释放量可达 10^{-5} mol/L, 并与还原电量、膜厚呈线形关系。

关键词: 修饰电极; 控制释放; 呋氟尿嘧啶

中图分类号: R 962 **文献标识码:** A

呋氟尿嘧啶(FT-207)是治疗胃痛、直肠癌、肝癌等多种肿瘤的周期性特异药物, 其化疗指数为氟尿嘧啶(5-Fu)的两倍, 而毒性为 5-Fu 的 $1/6 \sim 1/5$ ^[1]。Miller 等人于 20 世纪 80 年代初率先应用电化学方法对药物释放进行实时控制^[2]。近十年来, 电化学控制释放由于具有良好的应用前景成为了研究热点^[3,4], 目前已成功地进行了多种物质的电化学控制释放^[5,6], 其中抗癌药物有: 磺硫嘌呤钠(AT-1438)^[7]、氟尿嘧啶^[8]等。

笔者用聚吡咯修饰电极研究了 FT-207 的电化学控制释放, 并对其释放量与还原电位、膜厚、还原电量等因素的关系进行了探讨。

1 实验部分

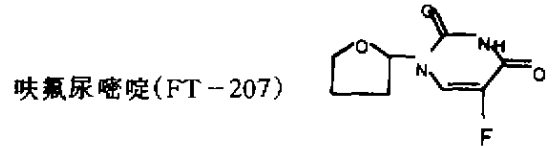
1.1 主要仪器与试剂

HDV-7C 晶体管恒电位仪(福建省三明市无线电二厂); DCD-3D 低频超低频函数发生器, 3086 X-Y 函数记录仪(四川仪表四厂); 650 紫外-可见光谱仪(美国 Beckman 公司); 550 富里叶变换红外光谱仪(美国 Nicolet 公司)。

实验采用三电极体系。聚四氟嵌装圆铂片(4 cm²)为工作电极, 同样大小铂片为对电极, 饱和甘汞电极为参比电极。聚合前, 工作电极分别用 1, 0.3, 0.05 μm $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ 粉末抛光处理, 丙酮除油, 最后在 0.5 mol/L H₂SO₄ 溶液中, 在 -0.2 ~ +1.2 V 电位范围作循环伏安处理直至得到稳定、重复的循环伏安图。

呋氟尿嘧啶(FT-207)为 Sigma 产品; 吡咯为 Fluka 产品, 每次使用前经氮气蒸馏纯化。其他试剂均为分析纯, 实验用水为二次蒸馏水。

1.2 实验方法



是 5-Fu 的衍生物, 溶于稀碱水溶液(pH=8)成为阴离子, 便于采用阳离子聚合物—聚吡咯(PPy)离子键结合合法进行控制释放。在目前已研究过的各种体系中, 对甲苯磺酸根(ToS⁻)是既能掺入 PPy 中又能从膜中脱出的最大阴离子之一^[6], 所以我们选用对甲苯磺酸钠(NaToS)作为聚吡咯的支持电解质, 以增大膜的表面积与孔径, 从而增大 FT-207 的负载量。

聚吡咯对甲苯磺酸(PPy/ToS)修饰电极由恒电位聚合而得。电解液为 0.1 mol/L 吡咯和 0.1 mol/L 对甲苯磺酸钠的水溶液, 聚合电位 +0.6 V, 聚合前通氮 20 min, 以除去溶液中的氧。膜厚由聚合过程中通过的电量来计算。聚合后, 电极在 0.1 mol/L NaCl 溶液中于 -1.0 ~ +0.6 V 内扫描进行预处理, 直至得到稳定循环伏安图, 使 Cl⁻ 尽可能与膜中 ToS⁻ 交换。然后将电位置于 -0.5 V 直到电流减小到稳定值(约几个 μA), 使膜中 Cl⁻ 尽可能逸出。再将洗净的电极移入 0.1 mol/L FT-207 水溶液中, 在 +0.6 V 电位下, 使 FT-207 掺入膜内。二次蒸馏水彻底冲洗电极后, 在

• 收稿日期: 2000-03-04

作者简介: 邵方(1963-), 男, 第三军医大学副教授、硕士。主要从事生物电化学方面的研究工作。

0.1 mol/L NaCl 溶液中,控制电位为 -0.6 V 以释放 FT-207。释放液中 FT-207 浓度由紫外-可见光谱法进行测定,其最大吸收波长为 270 nm^{-1} 。

2 结果与讨论

2.1 FT-207 的稳定性

FT-207 水溶液在 $-1.0\sim+0.6\text{ V}$ 电位范围内的循环伏安曲线上无氧化还原峰;且该水溶液经循环伏安处理后其 FT-207 紫外峰位置、高度不变,表明 FT-207 在实验条件下性质稳定。

2.2 FT-207 的负载与释放

所用 PPy/ToS 膜呈发亮的棕黑色。该电极在 0.1 mol/L NaToS 中具有良好的循环伏安特性(如图 1)。0.9 μm 厚的膜电极 (PPy/ToS) 与预处理后膜电极 (PPy/ Cl^-) 负载、释放 FT-207 所需时间分别为 40 min、15 min 与 20 min、10 min; FT-207 的释放量分别为 $1.72\times 10^{-6}\text{ mol/L}$ 与 $5.78\times 10^{-5}\text{ mol/L}$ 。表明由于 ToS^- 体积较大,它们从膜中脱出的速度较慢,限制了离子的交换速度;经 Cl^- 交换 ToS^- 预处理, Cl^- 与 FT-207 交换速度加快,可显著提高 FT-207 的负载量,缩短负载时间,且其释放量较文献报道 5-Fu 的释放量高了一个数量级^[8]。

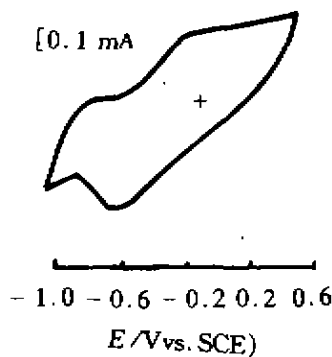


图 1 PPy/ToS 膜在 0.1 mol/L NaToS 溶液中的循环伏安曲线(扫描速度 100 mV/s)

2.3 还原电位、还原电量与释放量

实验发现随还原电位由正向负移, FT-207 的释放量由零逐渐增加,以保证 PPy 膜良好的循环伏安可逆性与 FT-207 的稳定性,选定 -0.6 V 为释放电位。在相同的释放电位下,释放量随还原释放过程所消耗的还原电量增加而线形增大,表明 FT-207 的释

放主要由聚合物膜的电化学氧化还原过程决定。

2.4 膜厚与释放量

在相同的负载与释放条件下,不同厚度 PPy 膜的 FT-207 释放量不同(见表 1)。释放量随膜厚度增加而增大且呈现良好的线性关系,表明 FT-207 的掺杂可深入到膜的内部。

表 1 膜厚与释放量的关系

| 膜厚/ μm | 0.6 | 0.7 | 0.9 |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 释放量/ $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | 1.27×10^{-5} | 2.98×10^{-5} | 5.78×10^{-5} |

3 结论

研究表明,利用 PPy 膜具有可逆的氧化还原态,在氧化态时,膜为电子导体,阴离子掺入膜内以中和膜中的正电荷;当膜变为还原态时,膜为电子绝缘体,聚合物中的阴离子将释放出来以保持膜的电中性条件。这一性质可以对阴离子抗癌药物 FT-207 实现电化学控制释放,且释放速度和释放量可由还原电位、还原电量进行控制。

参考文献:

- [1] 王泽民. 当代结构药物全集(下)[M] 北京:北京科技出版社,1993,2 093.
- [2] ALPER J Conductive Polymers Recharged[J] Science, 1989,246:208-210
- [3] 张文斌,李一峻,董绍俊. 电化学控制药物释放[J] 分析化学,1991,19(70):843-848
- [4] ROBERT LANGER. New Methods of Drug Delivery[J]. Science,1990,249:1 527-1 533
- [5] ZHOU QINGXING, LARRY L M, JAMES R V. Electrochemically Controlled Release of Protonated Dimethyldopamine and Other Cations from Poly (N-methylpyrrole) / polyanion Composite Redox Polymers [J] J Electroanal Chem,1989,261:147-164
- [6] 李一峻,董绍俊. 电化学控制释放三磷酸腺苷[J] 化学学报,1995,53:163-167.
- [7] 邵方,李明春,刘毅敏等. 抗癌药物磺酰嘌呤钠的电化学控制释放[J]. 第三军医大学学报,2000,22(6):577-581.
- [8] 黄华,刘柏峰,董绍俊. 氟尿嘧啶的电化学控制释放[J]. 分析化学,1996,24(2):130-134.

Research on Electrochemically Controlled Release of Antineoplastic Agent Ftorafur

SHAO Fang¹, LI Ming-chun¹, CHEN Chang-guo²

(1. Department of Chemistry, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China;

2. College of Applied Chemistry, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract: The electrochemically controlled release of Ftorafur (FT-207) from the polypyrrole film on platinum electrode is studied. The result shows that the binding and release of FT-207 depends on the electrochemical redox process of the PPy film. The release amount of FT-207, which can reach 10^{-5} mol/L, is proportional to the cathodic charge and thickness of the PPy film.

Key words: modified electrode; controlled release; ftorafur

(责任编辑 张小强)

* * * * *

(上接 125 页)

参考文献:

- [1] 肖羽堂, 王继徽. 二硝基氯苯废水预处理技术研究[J]. 化工环保, 1997, 17(5): 264-286
- [2] 陈志荣. 电化学还原技术在治理印染及染料废水中的应用[J]. 轻工环保, 1996(1): 52-55.
- [3] 李凤仙, 张成禄, 李善评, 等. 电化腐蚀—还原降解—混凝吸附法处理印染废水的研究[J]. 中国环境科学, 1995, 15(5): 378-382
- [4] 李凤仙, 李善评, 张成禄, 等. 腐蚀电池法处理印染废水[J]. 化工环保, 1995, 15(3): 157-161.
- [5] 宋乐平, 顾国维. 混合化工废水集中预处理提高可生化性的研究[J]. 上海环境科学, 1996, 15(11): 14~17

Study on Central Pre-treatment of High Content Organic Chemical Acid Wastewater

HUANG Xiu-shan, YU Zhong-xue

(Chongqing Three Gorges College, Chongqing 404000, China)

Abstract: Wastewater from some chemical plant is of high content, chroma and acid. On the base of these characters, "micro-electrochemical reduction coagulation" process was opted to pretreat it and better efficiency was obtained. Running results indicated that the removal rates of COD and chroma were above 70% and 80% respectively on the best influent condition of pH = 6, iron:carbon = 2:3, the input rate = 60% and micro-electrochemical reduction coagulation was used as 1.5%.

Key words: high content acid wastewater; micro-electrochemical reduction; coagulation

(责任编辑 张小强)