

5-氟尿嘧啶直肠温敏胶膜剂的制备

王璐璐*, 陈少华, 相莉, 郑稳生[#](中国医学科学院药物研究所/药物传输技术及新型制剂北京市重点实验室, 北京 100050)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)01-0106-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.34

摘要 目的:制备5-氟尿嘧啶(5-FU)直肠温敏胶膜剂。方法:以泊洛沙姆407(P407)和泊洛沙姆188(P188)为温敏材料制备5-FU直肠温敏胶膜剂,以溶液-凝胶的相变温度、凝胶强度、生物黏附力为指标,对温敏材料的比例、5-FU质量浓度、pH、生物黏附剂种类进行筛选。结果:以P407-P188(17:2.5)为温敏材料,2%卡波姆940为生物黏附剂,pH为7.1,制得规格为500 mg/30 ml的5-FU温敏凝胶剂。所制凝胶在室温下为自由流动的液体,在生理条件下相变形成胶膜,相变温度为35~36.6℃,凝胶强度为20~60 g,生物黏附力为20~100 g,均符合直肠应用要求。结论:成功制得5-FU直肠温敏胶膜剂。

关键词 5-氟尿嘧啶;泊洛沙姆;生物黏附;温敏胶膜剂;直肠用

Preparation of 5-Fluorouracil Rectal Thermosensitive Gelling Film

WANG Lu-lu, CHEN Shao-hua, XIANG Li, ZHENG Wen-sheng (Beijing Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Novel Formulations, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare 5-fluorouracil (5-FU) rectal thermosensitive gelling film. METHODS: Poloxamer 407 (P407) and Poloxamer 188 (P188) were used as thermosensitive film matrix. Using solution-gelation phase-transition temperature, gel density and bioadhesive force as index, the proportion of thermosensitive material, 5-FU concentration, pH and type of biological adhesive were screened. RESULTS: Using P407-P188(17:2.5) as thermosensitive material, 2% carbomer 940 as biological adhesive, setting pH at 7.1, 5-FU thermosensitive gel (500 mg/30 ml) was prepared. The prepared gel was free-flowing liquid at room temperature, and converted to glue film under physiological condition; phase-transition temperature was 35-36.6℃, gel density was 20-60 g and bioadhesive force was 20-100 g; all of these were in line with the requirements. CONCLUSIONS: 5-FU rectal thermosensitive gelling film is prepared successfully.

KEYWORDS 5-Fluorouracil; Poloxamer; Bioadhesive; Thermosensitive gelling film; For rectal use

421.

[2] Kim EJ, Chun MK, Jang JS, *et al.* Preparation of a solid dispersion of felodipine using a solvent wetting method [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2006, 64(2):200.

[3] 王权,徐俊,高菲勒,等.AC固体分散体颗粒溶出度研究[J].*现代医药卫生*, 2013, 29(8):1 164.

[4] Kim MS, Jin SJ, Kim JS, *et al.* Preparation, characterization and in vivo evaluation of amorphous atorvastatin calcium nanoparticles using supercritical antisolvent (SAS) process[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008, 69(2):454.

[5] 周巧云,张朝晖,潘俊芳,等.泊洛沙姆为载体的疏水性药物新剂型研究进展[J].*中国现代应用药学*, 2011, 28(4): 315.

[6] 范仁锋,郑敦胜,刘美华,等.吲哚美辛-泊洛沙姆188固体分散体的制备[J].*医药导报*, 2011, 30(3):356.

[7] 柳晨,吴君华,张元星,等.环孢素-泊洛沙姆188固体分散体的体外评价[J].*中国临床药学杂志*, 2005, 15(6):332.

[8] 彭霞,何江梅,黄兴亮,等.泊洛沙姆固体分散体对辛伐他汀溶出特性的影响[J].*西北药学杂志*, 2013, 28(2):178.

[9] 郑志新,陈奕伸,陈苏丹,等.固体分散体技术对黄芩苷的增溶研究[J].*中药材*, 2014, 37(6):1 068.

[10] 郭波红,陈毅华,晋晨晨,等.头孢地尼泊洛沙姆188固体分散体的制备及表征[J].*广州药学院学报*, 2014, 30(3): 261.

[11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录X C.

[12] 李标.固体分散体在药剂学中的应用[J].*中国药房*, 2009, 20(10):790.

(收稿日期:2014-08-07 修回日期:2014-10-15)
(编辑:邹丽娟)

* 副研究员, 硕士。研究方向:制剂新技术与药物新剂型。电话:010-63165233。E-mail: wanglulu@imm.ac.cn

[#] 通信作者:副研究员, 博士。研究方向:制剂新技术与药物新剂型。电话:010-63165233。E-mail: zhengwensheng@imm.ac.cn

在我国,大肠癌(包括结肠癌和直肠癌)是一种发病率日益上升的恶性肿瘤,已高居恶性肿瘤的第3位。文献报道,大肠癌患者年龄平均为45岁,40岁左右者约占35%,30岁以下者占12%^[1]。5-氟尿嘧啶(5-FU)又名氟尿嘧啶,是治疗大肠癌的基本药物,其能通过抑制胸腺嘧啶脱氧核苷酸合成酶,阻碍DNA合成达到抗肿瘤的作用,现有的给药方式为注射与口服。5-FU用药的安全范围较窄,主要不良反应为骨髓抑制、口腔炎、消化性溃疡和其他胃肠道反应。口服5-FU产生的骨髓抑制作用较静脉注射持久。静脉注射和静脉滴注的给药途径虽较好,但注射部位易发生静脉炎,少数患者可能发生神经系统和心脏毒性及维生素B₁₂缺乏症;且长期动脉插管给药,会引起动脉血栓^[2]。5-FU栓剂可直接接触病灶部位,使病灶部位药物浓度升高,降低系统毒性。动物实验表明,5-FU栓剂比口服给药在治疗直肠癌上更有效,小鼠生存率明显升高^[3]。由于传统的栓剂在患者使用时有异物感、依从性差,故笔者采用泊洛沙姆407(P407)及生物黏附剂卡波姆940,制备了5-FU直肠温敏胶膜剂。该制剂在使用前为自由流动的液体,使用后在体温条件下形成胶膜,使用方便,患者依从性高,并且具有良好的生物黏附性,可提高药物在直肠的停留时间,增加了药物与病灶表面的接触面积,提高了治疗效果。

1 材料

1.1 仪器

HP8453紫外分光光度计(美国惠普公司);DV-III旋转黏度计(美国Brookfield公司);FA1004N型电子分析天平(上海精密科学仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

5-FU对照品(中国食品药品检定研究院,批号:201201,纯度:99.2%);5-FU原料药(上海诺泰化工有限公司,批号:201107,纯度:99.3%);卡波姆940、P407、P188(德国BASF公司);聚卡泊非、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(美国国际特品公司);甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 5-FU直肠温敏胶膜剂的制备^[4-6]

将不同生物黏附剂卡波姆940、聚卡泊非、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮,按处方筛选试验中的配比分别加入适量去离子水中,轻轻搅拌,使其充分溶解或溶胀,加入泊洛沙姆,4℃冷藏使其成为澄清溶液,加入过200目筛的药物细粉,使其成为自由流动的液体,调节pH。

2.2 相变温度的测定

将10g液体胶膜加入20ml透明烧杯中,加入磁性搅拌子,以恒定速度升温并持续搅拌,搅拌速度为200r/min,搅拌子停止转动时的温度即为相变温度。

2.3 温敏材料比例的筛选

分别取各比例的P407-P188混合物,加入去离子水中,轻轻搅拌,4℃冷藏使其成为澄清溶液。测定其相变温度,重复5次,绘制三维相图,结果见表1、图1。

从图1可知,P407和P188的不同比例对相变温度的影响具有统计学意义($P < 0.001$),相变温度随P407比例的增大而下降,随P188比例的增大先上升后下降。相变温度以接近生理温度为宜,考虑原料药及生物黏附剂对相变温度的影响,本研究选取P407-P188比例为17%:2.5%。

2.4 5-FU质量浓度及pH的筛选

表1 温敏材料对相变温度的影响($\bar{x} \pm s, ^\circ\text{C}, n=5$)

Tab 1 Effects of thermosensitive material on phase-transition temperature($\bar{x} \pm s, ^\circ\text{C}, n=5$)

P188比例, %	P407比例, %				
	15	17	20	22	25
2.5	42 ± 0.3	38 ± 0.2	26 ± 0.3	21 ± 0.2	17 ± 0.3
5	44 ± 0.2	37 ± 0.4	28 ± 0.4	22 ± 0.3	16 ± 0.2
7.5	45 ± 0.1	40 ± 0.5	27 ± 0.3	22 ± 0.3	17 ± 0.4
10	46 ± 0.4	41 ± 0.4	28 ± 0.2	24 ± 0.4	19 ± 0.3
15	43 ± 0.4	38 ± 0.3	26 ± 0.3	20 ± 0.3	18 ± 0.1
20	40 ± 0.3	36 ± 0.4	24 ± 0.3	20 ± 0.2	16 ± 0.3
25	38 ± 0.2	32 ± 0.5	25 ± 0.4	22 ± 0.3	17 ± 0.3

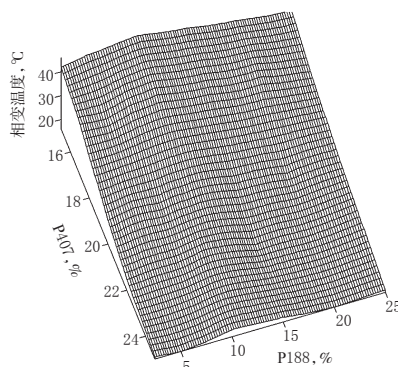


图1 不同比例的P407-P188对相变温度的三维相图

Fig 1 Three-dimensional phase diagram of different proportions of P407-P188 on phase-transition temperature

按不同5-FU质量浓度在P407-P188(17%:2.5%)温敏凝胶中加入不同量的过200目筛的5-FU细粉,使成自由流动的溶液,调整不同pH,测定其相变温度,重复5次,结果见表2。

表2 5-FU质量浓度及pH对相变温度的影响($\bar{x} \pm s, ^\circ\text{C}, n=5$)

Tab 2 Effects of drug concentration and pH on phase-transition temperature($\bar{x} \pm s, ^\circ\text{C}, n=5$)

5-FU质量浓度	pH			
	6.7	7.1	7.5	8.1
0	39.2 ± 0.4	38.4 ± 0.2	37.7 ± 0.5	37.9 ± 0.3
250 mg/30 ml	38.3 ± 0.5	37.3 ± 0.2	36.8 ± 0.2	36.2 ± 0.6
500 mg/30 ml	37.5 ± 0.2	36.5 ± 0.5	35.1 ± 0.2	34.7 ± 0.1
750 mg/30 ml	34.4 ± 0.3	33.9 ± 0.2	33.5 ± 0.3	33.1 ± 0.2

从表2可知,相变温度随5-FU质量浓度的增加及溶液pH的升高而下降。温敏胶膜以相变温度接近生理温度,pH接近生理pH范围为宜,本研究选取5-FU质量浓度为500mg/30ml,溶液pH为7.1。

2.5 生物黏附剂的筛选

2.5.1 对相变温度的影响。将生物黏附剂卡波姆940、聚卡泊非、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮分别按1%、2%、3%、4%、5%比例加入适量去离子水中,轻轻搅拌,使其充分溶解或溶胀,加入P407-P188(17%:2.5%),4℃冷藏使其成为澄清溶液,加入过200目筛的5-FU细粉,使成自由流动的液体,5-FU质量浓度为500mg/30ml,调pH为7.1,即得胶膜溶液,测定其相变温度,结果见图2。

从图2可知,相变温度随生物黏附剂比例增加而下降,不同的生物黏附剂对相变温度的影响不同,参考相关文献^[5-6]确定相变温度在35~36.6℃的处方较适宜。

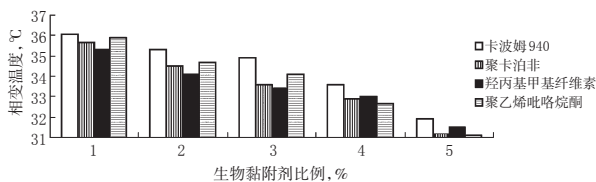


图2 不同种类及比例的生物黏附剂对相变温度的影响

Fig 2 Effects of different type and proportion of biological adhesive on phase-transition temperature

2.5.2 对凝胶强度的影响。将“2.5.1”项下制备的50 g 胶膜溶液加入100 ml 圆筒中,36.5 °C 下成胶,将一个探头放置在胶体上,凝胶强度通过探头在胶体中移动5 cm 显示的阻力计算,考察生物黏附剂对凝胶强度的影响,结果见图3。

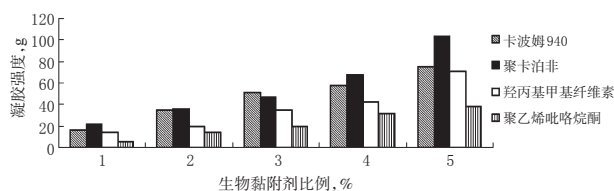


图3 不同种类及比例的生物黏附剂对凝胶强度的影响

Fig 3 Effects of different type and proportion of biological adhesive on gel density

从图3可知,凝胶强度随生物黏附剂比例增加而上升,不同的生物黏附剂对凝胶强度的影响不同,参考相关文献^[7]确定凝胶强度在20~60 g 的处方较适宜。

2.5.3 对生物黏附力的影响。生物黏附力测定装置见图4。将一定量的“2.5.1”项下制备的胶膜溶液涂布于黏膜E 表面,在平衡后的天平另一端B 加砝码,使天平倾斜的砝码质量为凝胶的生物黏附力,考察不同比例的不同生物黏附剂对胶膜溶液生物黏附力的影响,结果见图5。

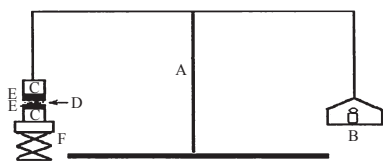


图4 生物黏附力测定装置

A.平衡杆;B.砝码;C.玻璃瓶;D.凝胶;E.直肠组织;F.高度调节架

Fig 4 Bioadhesive force determinator

A. equalizing lever; B. weight; C. glass bottle; D. gel; E. rectal tissue; F. height adjusting shelf

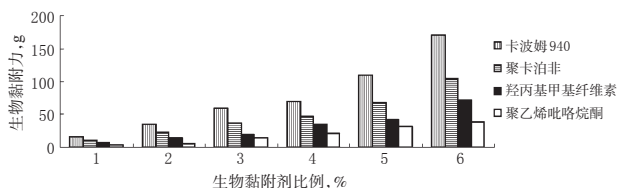


图5 不同种类及比例的生物黏附剂对凝胶生物黏附力的影响

Fig 5 Effects of defferent type and proportion of biological adhesive on bioadhesive force

从图5可知,生物黏附力随生物黏附剂比例增加而上升,不同的生物黏附剂对生物黏附力的影响不同,参考相关文献^[6,8]确定生物黏附力在20~100 g 的处方较适宜。综合图2、图3和

图5的结果,最终确定生物黏附剂为2%卡波姆940。

3 讨论

根据以上试验结果,采用P407-P188(17%:2.5%)为温敏材料,2%卡波姆940为生物黏附剂,调节pH为7.1,制得质量浓度为500 mg/30 ml的5-FU温敏胶膜剂。其在室温下为自由流动的液体,在生理条件下能够发生相变形成胶膜,凝胶强度和生物黏附力均符合直肠应用要求。

温敏凝胶结合了溶液剂和凝胶剂的特点,以溶液状态给药后,能在用药部位随着温度的变化立即发生相转变,由液态转化形成非化学交联半固体凝胶的制剂;其具有良好的组织相容性,在给药部位滞留时间长,同时可起到贮存药物,防止药物受环境影响等作用^[9]。作为一种新型的给药系统,原位凝胶剂被广泛用于眼部、鼻腔、直肠、阴道、口服以及腹腔注射等新型给药系统^[10]。

本研究采用原位凝胶技术,制备了一种具有生物黏附性的5-FU直肠温敏凝胶剂,用于5-FU的直肠给药,为结直肠癌的治疗提供了新的有效途径。

参考文献

- [1] Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, *et al.* Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2010, 375(9 719): 1 030.
- [2] 周异群,傅华群,邹志森.新编腹部外科学[M].天津:天津科学技术出版社,2008:510-518.
- [3] Paek SH, Xuan JJ, Choi HG, *et al.* Poloxamer 188 and propylene glycol-based rectal suppository enhances anticancer effect of 5-fluorouracil in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(5): 1 060.
- [4] El-Kamel A, El-Khatib M. Thermally reversible in situ gelling carbamazepine liquid suppository[J]. *Drug Deliv*, 2006, 13(2): 143.
- [5] Mayol L, Biondi M, Quaglia F, *et al.* Injectable thermally responsive mucoadhesive gel for sustained protein delivery[J]. *Biomacromolecules*, 2011, 12(1): 28.
- [6] Yuan Y, Cui Y, Zhang L, *et al.* Thermosensitive and mucoadhesive in situ gel based on poloxamer as new carrier for rectal administration of nimesulide[J]. *Int J Pharm*, 2012, 430(1/2): 114.
- [7] Keny RV, Lourenco CF. Formulation and evaluation of thermoreversible in situ gelling and mucoadhesive diltiazem hydrochloride liquid suppository[J]. *Int J Pharm Bio Sci*, 2010, 1(1): 1.
- [8] Jadhav UG, Dias RJ, Mali KK, *et al.* Development of in situ-gelling and mucoadhesive liquid suppository of ondansetron[J]. *Int J Chem Tech Res*, 2009(1): 953.
- [9] 王超君,卓阳,卢芳芳,等.温敏凝胶材料成胶机制的研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(37): 3 545.
- [10] Lin HR, Tseng CC, Lin YJ, *et al.* A novel in-situ-gelling liquid suppository for site-targeting delivery of anti-colorectal cancer drugs[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2012, 23(6): 807.

(收稿日期:2014-03-28 修回日期:2014-08-28)

(编辑:邹丽娟)