

5-氟尿嘧啶/纳米蒙脱土缓释药物的制备及性能

田智慧, 路新卫, 朱全红, 朱志博, 韦莉萍, 丁婷, 周春琼

■背景资料

MMT在临床上广泛用来治疗胃肠道方面的疾病,因其无不良反应、不被吸收入血、具有表面积巨大、连续覆盖性的特点,是一种良好的消化系统黏膜保护剂,能显著提高消化系黏液的质和量,加强黏膜屏障的作用,帮助消化系上皮细胞的恢复与再生。

田智慧, 南方医科大学南方医院 广东省广州市 510515
路新卫, 朱志博, 周春琼, 南方医科大学药学院 广东省广州市 510515
路新卫, 朱全红, 韦莉萍, 丁婷, 南方医科大学中医药学院 广东省广州市 510515
田智慧, 主治医师, 主要从事牙周病的病因与临床治疗的研究。
广东省自然科学基金资助项目, No. 7300452
作者贡献分布: 韦莉萍为此课题主要设计者; 田智慧、路新卫及韦莉萍对此文所作贡献均等; 此课题由韦莉萍、路新卫设计; 研究过程由路新卫、丁婷操作完成, 朱志博, 周春琼参与; 论文写作由韦莉萍、田智慧与路新卫完成。
通讯作者: 韦莉萍, 副教授, 510515, 广东省广州市, 南方医科大学中医药学院. caoweiy@yaho.com.cn
电话: 020-62789464
收稿日期: 2011-11-12 修回日期: 2011-11-27
接受日期: 2012-02-17 在线出版日期: 2012-02-18

Sustained-release 5-fluorouracil/nano montmorillonite: preparation and property evaluation

Zhi-Hui Tian, Xin-Wei Lu, Quan-Hong Zhu, Zhi-Bo Zhu,
Li-Ping Wei, Ting Ding, Chun-Qiong Zhou

Zhi-Hui Tian, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China
Xin-Wei Lu, Zhi-Bo Zhu, Chun-Qiong Zhou, School of Pharmaceutical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China
Xin-Wei Lu, Quan-Hong Zhu, Li-Ping Wei, Ting Ding, Department of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China
Supported by: the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 7300452
Correspondence to: Li-Ping Wei, Associate Professor, Department of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China. caoweiy@yaho.com.cn
Received: 2011-11-12 Revised: 2011-11-27
Accepted: 2012-02-17 Published online: 2012-02-18

Abstract

AIM: To prepare sustained-release 5-fluorouracil/nano montmorillonite and to evaluate its in vitro release characteristics.

METHODS: 5-fluorouracil was intercalated into the interlayer of montmorillonite by ion-exchange. The in vitro release characteristics of 5-fluorouracil/nano montmorillonite were analyzed by XRD and FTIR.

RESULTS: The spacing of 5-fluorouracil/nano

montmorillonite increased from 1.492 nm to 1.736 nm, showing that 5-Fu had been intercalated into the interlayer of Ca-MMT. Sustained release of 5-fluorouracil in vitro exceeded 6 h, proving that the composite has a good slow-release property.

CONCLUSION: 5-fluorouracil/nano montmorillonite possesses a wonderful sustained-release property.

Key Words: 5-fluorouracil; Nano montmorillonite; Sustained-release

Tian ZH, Lu XW, Zhu QH, Zhu ZB, Wei LP, Ding T, Zhou CQ. Sustained-release 5-fluorouracil/nano montmorillonite: preparation and property evaluation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(5): 414-417

摘要

目的: 制备5-氟尿嘧啶/纳米蒙脱土缓释系统, 并对其体外释药研究。

方法: 采用离子交换法将5-氟尿嘧啶插层到蒙脱土片层间, 通过X射线衍射(X ray diffraction, XRD)和FTIR对5-氟尿嘧啶/纳米蒙脱土缓释系统的性能进行表征, 紫外分光光度计定量分析药物的体外累积释药量。

结果: 插层后的蒙脱土层间距由1.492 nm增大到1.736 nm, 说明5-氟尿嘧啶已经成功插入蒙脱土片层间; 药物体外持续释放时间超过6 h, 证实制备的复合药物具有良好的缓释效果。

结论: 5-氟尿嘧啶/纳米蒙脱土缓释系统具有良好的缓释效果。

关键词: 5-氟尿嘧啶; 纳米蒙脱土; 缓释

田智慧, 路新卫, 朱全红, 朱志博, 韦莉萍, 丁婷, 周春琼. 5-氟尿嘧啶/纳米蒙脱土缓释药物的制备及性能. *世界华人消化杂志* 2012; 20(5): 414-417
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/414.asp>

0 引言

蒙脱土(montmorillonite, MMT)又称蒙脱石, 是

■同行评议者

田晓峰, 教授, 大连医科大学附属第二医院

一种含水的2:1型层状硅酸盐矿物, 具有颗粒细小、表面积巨大、不均匀带电等结构特点, 由于特殊的结构使其具有乳化、增稠、助悬、吸附等的性能^[1-3], 是理想的医用材料^[4-9]. MMT在临床上广泛用来治疗胃肠道方面的疾病, 因为其无不良反应、不被吸收入血、具有表面积巨大、连续覆盖性的特点, 是一种良好的消化系统黏膜保护剂, 能显著提高消化系黏液的质和量, 加强黏膜屏障的作用, 帮助消化系上皮细胞的恢复与再生. 另外, 因其具有吸附各种病毒、病菌及其毒素的性能, 约6 h后连同所固定的物质排出体外^[10], 因此, MMT作为治疗用药及药物载体在美国药典、英国药典及欧洲药典等药典中均有收载. 5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-Fu)是用于治疗各种消化系统肿瘤的首选药物, 但该药对正常细胞的毒性大, 不良反应多, 常见的有骨髓抑制、胃肠道反应、白细胞及血小板减少等^[11]. 此外, 5-Fu排泄过快, $t_{1/2}$ 只有5-10 min, 生物利用度低. 临床上为了达到有效的体内血药浓度, 往往采用大剂量、持续给药或反复多次给药等途径, 这大大增加了5-Fu的不良反应^[12,13]. 为减轻不良反应, 提高疗效, 目前的研究主要是通过合成新剂型来改变生物利用率^[14,15]. 但由于有机载体本身的缺陷, 临床应用都有各自不同的缺点. 本文选用纳米MMT作为载体, 以离子交换的方式制得了具有较好缓释效果的新型缓释药物系统. 为进一步开发新的缓释药物提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 5-Fu广州捷倍斯生物科技有限公司 CAS NO: [51 21-8]; 钙基纳米MMT(浙江三鼎科技有限公司, 阳离子交换容量99.6 mmol/100 g); HCl溶液(pH = 1.5); 磷酸盐缓冲液(pH = 7.2, 按药典中人工胃液和肠液配制方法配制). TSHZ-台式恒温水浴振荡器(上海跃进医疗器械厂); BioMate5型紫外分光光度计(Thermo公司).

1.2 方法

1.2.1 5-Fu/MMT的合成: 取2 g 5-Fu溶于100 mL稀盐酸溶液(pH = 4)中, 加入到10 g钙基MMT溶液中, 超声波振荡40 min后, 在90 °C油浴下高速搅拌4 h, 静置, 过滤, 洗涤, 真空干燥, 研磨并过200目筛, 即得缓释药物.

1.2.2 5-Fu/MMT结构与成分分析: (1)红外光谱(FTIR)测试: 采用美国Perkin-Elmer1730型傅立叶变换红外光谱仪进行测试, 扫描范围400-4 000 cm^{-1} , KBr压片; (2)X射线(XRD)测试:

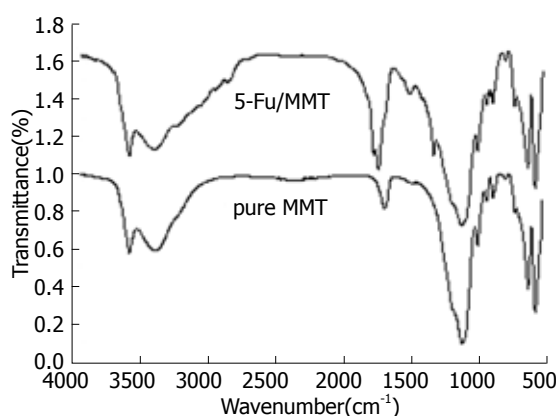


图1 MMT和5-Fu/MMT的红外光谱图.

■ 研发前沿

5-Fu/蒙脱土缓释体系在动物体内的释放及降低毒不良反应的机制研究是该领域重点研究的内容, 但缓释药物中能达到治疗作用的药物的剂量还有待进一步研究.

采用日本理学D/maxIII X射线仪测定样品的XRD谱, 测试条件为CuK α 辐射线, 电压40 kV, 扫描速度为每分3度, 步长为0.02度, 测试范围2-10度.

1.2.3 5-Fu/MMT的体外缓释实验方法: 准确称取50 mg 5-Fu/MMT, 置于250 mL锥形瓶中, 然后加入200 mL人工胃液(人工肠液)释放, 将锥形瓶放置于恒温水浴振荡器中, 转速100 r/min, 温度37 °C \pm 0.5 °C, 进行体外释放实验. 每隔一定时间取样, 每次取样5 mL, 同时补充已预热的5 mL释放介质, 经0.45 μm 微孔过滤膜过滤、稀释, 用紫外分光光度计于265 nm波长处测其吸光度, 计算其累积释药量.

2 结果

2.1 FTIR分析 5-Fu/MMT红外波谱图特征频率与MMT相类似, 在3 623 cm^{-1} 为Al-OH伸缩振动, 3 425 cm^{-1} 处有H₂O的伸缩振动峰, 1 040 cm^{-1} 附近的单峰为Ca-MMT的Si-O-Si键的伸缩振动特征峰, 914 cm^{-1} 为Al-OH的弯曲振动峰, 只是向低波数位移, 并且强度有所降低. 此外, 845 cm^{-1} 、798 cm^{-1} 、696 cm^{-1} 等都是MMT的主要吸收谱峰. 在5-Fu/MMT的红外光谱图中, 除了MMT的特征谱峰外, 还出现了5-Fu的特征吸收峰. 1 722 cm^{-1} 为环酰亚胺酮式结构特征峰, 1 685 cm^{-1} 是烯醇式结构特征吸收, 说明5-Fu已经有效的和MMT结合在一起(图1).

2.2 XRD分析 MMT层间距是研究纳米复合药物插层效果的重要参数. 根据X射线衍射谱图中(001)面衍射峰出现的位置, 即2 θ 角度数可计算出MMT层间距离. Ca-MMT与5-Fu/MMT的XRD图谱如图2所示. 对于原钙基蒙脱土测得其2 θ 角为5.761度, 根据Bragg方程 $2d\sin\theta = \lambda$, 求出其层间距为1.492 nm. 插层之后的5-Fu/MMT的衍射

■应用要点

5-Fu/MMT复合药物系统可以缓慢释放出药物延长作用时间, 解决5-Fu半衰期短、生物利用度低, 需要长时间输液泵连续给药的弊端, 从而减少药物的不良反应, 有效提高患者的依从性。

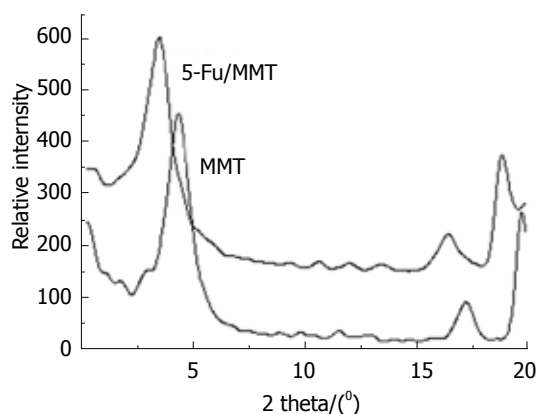


图2 MMT与5-Fu/MMT的XRD对比图。

峰与Ca-MMT相比发生明显位移, 向小角度偏移, 2θ角变为4.952度, 层间距由1.492 nm增大到1.736 nm。这说明5-Fu已插层到MMT片层结构中(图2)。

2.3 体外缓释实验 由释放曲线可知, 在人工胃液和肠液中5-Fu/MMT复合药物都可以快速地释放出所负载的5-Fu, 并随着释放时间的延长, 其累积释放量逐渐增加且累及释放率比较高(图3)。

3 讨论

5-Fu/MMT的红外光谱图中, 3 400 cm^{-1} 左右水分子伸缩振动有所减弱, 16 400 cm^{-1} 左右水分子弯曲振动消失, 说明层间吸附水大幅减少, 5-Fu交换吸附进入蒙脱土层间, 5-Fu特征峰值的出现也说明了这点。有机插层剂插入MMT层间, 会使 d_{001} 面衍射角向小角度偏移, 层间距加大^[16], 5-Fu/MMT层间距由1.492 nm增大到1.736 nm。结合红外和X衍射结果可以知道, 合成了稳定的插层型5-Fu/MMT缓释药物。5-Fu有6种可能的互变异构体。在水溶液中主要以双酮式结构I存在, 单烯醇式异构体II也是一种相对稳定的结构^[14], 烯醇式异构体II中5号位N原子具有一定的碱性, 在酸性溶液中能与 H^+ 结合生成带正电荷的阳离子III。与蒙脱土插层复合时, 部分5-Fu被MMT的表面吸附, 一部分交换MMT层间的吸附水形成有机溶剂化膜状态, 这种交换吸附不改变MMT的阳离子交换性^[15], 阳离子结构III交换MMT片层间的 Ca^{2+} , 形成插层复合物, 从而改变MMT的微相结构, MMT由亲水性变为亲油性, 有助于药物的继续交换吸附。

在人工胃液酸性环境中, 前2 h是一个快速释放阶段, 分析认为, 主要是由于5-Fu/MMT缓释体系与释放介质之间存在较大的浓度梯度以及表面的吸附力较弱所致, 这部分可能是吸附

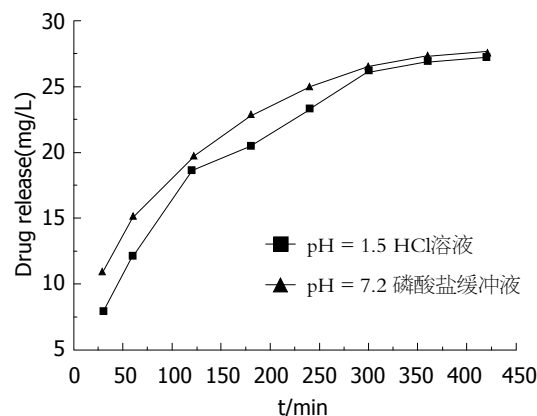


图3 5-Fu/MMT复合药物的缓释曲线。

在蒙脱土表面的5-Fu的释放; 2-5 h 5-Fu的释放速率有所减慢, 这一阶段可能是以分子形式交换蒙脱土层间自由水的5-Fu的释放过程, MMT片层的阻隔作用是导致释放速率放缓的主要原因; 5 h以后是一个慢速释放阶段, 这个阶段应该是存在于MMT层间的5-Fu阳离子的释放, 由于药物阳离子与MMT层间负电荷的离子键作用, 使得药物的释放速率较慢, 复合药物最后经历一个缓慢释放过程。在弱碱性人工肠液中, 由于磷酸盐溶液中的金属阳离子与5-Fu产生竞争吸附, 争夺MMT表面的吸附位, 因此释放速率比人工胃液中相对较快达到脱附平衡。2种释放介质中持续释放时间都可以达到6 h以上。在2种不同介质中的释放结果说明, 5-Fu/MMT缓释药物的体外释放是吸附过程的逆向解吸过程, 是扩散和离子交换2种形式同时存在的释放行为。

据我国唐代医学名著《本草拾遗》记载^[17], MMT属矿物中药。现代研究^[18]认为MMT对胃肠道有多种作用。口服后覆盖消化系表面, 可以吸附粘蛋白, 有加强、修复和保护消化系黏膜屏障的功能, 并能固定和清除多种病原体 and 毒素, 防止各种炎症因子对胃黏膜的侵害, 平衡正常胃肠道菌群的微生态, 促进消化系局部免疫作用, 还有局部止血作用。因此, 可以利用MMT的保护作用降低5-Fu对消化系黏膜的刺激, 减轻不良反应。另一方面合成的5-Fu/MMT复合药物系统可以缓慢释放出药物延长作用时间, 解决5-Fu半衰期短、生物利用度低, 需要长时间输液泵连续给药的弊端。从而减少药物的不良反应, 有效提高患者的依从性。

4 参考文献

- 1 翟永功, 次向明, 邹星, 郭丽丽. 药用蒙脱石粘土的矿物组成与化学成分分析. 中草药 2002; 33: 291-293

- 2 朱建喜, 何宏平, 郭九皋, 杨丹. 有机柱撑粘土(蒙脱石)的研究进展. 矿物岩石地球化学通报 2002; 21: 234-237
- 3 何宏平. 粘土矿物与金属离子作用研究. 第1版. 北京: 石油工业出版社, 2001: 2-9
- 4 Hu CH, Xu ZR, Xia MS. Antibacterial effect of Cu²⁺-exchanged montmorillonite on *Aeromonas hydrophila* and discussion on its mechanism. *Vet Microbiol* 2005; 109: 83-88
- 5 路新卫, 韦莉萍, 朱全红, 杨建华. 抗菌硅橡胶导尿管材料的合成及其性能. 中国组织工程研究与临床康复 2008; 12: 8091-8094
- 6 韩成林. 双黄连粉针剂联合蒙脱石散剂治疗小儿轮状病毒肠炎的疗效观察. 中草药 2007; 5: 745-746
- 7 李桂江, 周仕学, 吕英海, 甄晓峰. 蒙脱石/谷蛋白缓释体系的初步研究. 应用化工 2011; 40: 1045-1047
- 8 韩秀山, 许家亮, 王曦, 马文杰, 湛刚, 韩萍. 蒙脱石的药用机理及毒性试验. 牧草与饲料 2011; 5: 51-53
- 9 杨建华, 路新卫, 韦莉萍, 丁婷. 甲硝唑/蒙脱土抗菌复合物的制备及体外缓释特征. 世界华人消化杂志 2009; 17: 714-717
- 10 白慧东, 徐建国, 尚靖, 蒋玉凤. 膨润土的药用状况. 新疆中医药 2006; 24: 75-78
- 11 李苏, 姜文奇, 王安训, 管忠震, 潘仕荣. 5-Fu核-壳型共聚物纳米胶束的制备及其体内释药的研究. 癌症 2004; 23: 381-385
- 12 Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-308
- 13 陈国广, 周本谦, 李学明, 韦萍. 5-氟尿嘧啶PLGA纳米粒的制备及其体内外释药研究. 中国药科大学学报 2006; 37: 423-427
- 14 Pohlen U, Reszka R, Schneider P, Buhr HJ, Berger G. Stealth liposomal 5-fluorouracil with or without degradable starch microspheres for hepatic arterial infusion in the treatment of liver metastases. An animal study in VX-2 liver tumor-bearing rabbits. *Anticancer Res* 2004; 24: 1699-1704
- 15 漆宗能, 尚文字. 聚合物/层状硅酸盐纳米复合材料理论与实践. 第1版. 北京: 化学工业出版社, 2002: 8
- 16 李宝宗. 5-氟尿嘧啶与5-氯尿嘧啶及其互变异构体的理论计算研究. 化学学报 2005; 16: 1495-1499
- 17 姜桂兰, 张培萍. 膨润土加工与应用. 第1版. 北京: 化学工业出版社, 2005: 20-21
- 18 王永华, 杨博. 浅谈纳米材料的抗菌实验方法. 材料开发与应用 2001; 16: 30-32

■同行评价

文章题目准确反映了研究工作的科学问题和特定内容, 简明而有特色. 实验设计科学合理, 采用的方法先进可靠. 研究结果对临床及其药物的深入研究有一定的指导意义.

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生^[1]报告……, 潘伯荣等^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.