

· 研究报告 ·

硅橡胶质量参数与氟尿嘧啶植入剂释放度的相关性研究

胡朝奇 (芜湖先声中人药业有限公司质量管理部, 安徽 芜湖 241080)

[摘要] 目的 分析硅橡胶分子量及黏度特性对氟尿嘧啶植入剂释放度的影响。方法 依据 GN/T21863-2008 标准和《中国药典》对不同批号硅橡胶的分子量分布和黏度进行检测, 记录数均分子量、分子量分布和黏度, 采用相同制剂工艺制备 20 份不同硅橡胶的小试样品, 依据国家药品标准 WS1-(X-103)-2005Z 对小试样品的释放度进行检测, 以数均分子量(X_1)、分子量分布(X_2)和黏度(X_3)作为 X 变量, 以 120 h 释放度结果作为 Y 变量, 使用 Minitab 16.0 软件进行多元回归分析, 确定硅橡胶关键质量参数。结果 多元回归分析表明, 数均分子量和黏度参数是关键质量参数($P < 0.05$), 分子量分布为非关键质量参数($P > 0.05$); 120 h 释放度的线性回归方程: $Y = -0.3 + 3.76 X_1 + 0.267 X_3$ 。结论 硅橡胶数均分子量和黏度是影响氟尿嘧啶植入剂释放度的关键质量参数, 产品生产过程中应依据制剂工艺参数对硅橡胶的制备进行严格控制, 从而最大程度降低硅橡胶对产品质量稳定性造成的影响。

[关键词] 植入剂; 氟尿嘧啶; 质量参数; 释放度; 硅橡胶

[中图分类号] R94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)01-0065-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.015

Study on the correlation between the quality parameters of silicone rubber and the releasing of fluorouracil implants

HU Chaoqi (Quality Management Department, Wuhu Simcere Sino-implant Pharmaceutical Co. Ltd., Wuhu 241080, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the effect of the molecular weight and viscosity of silicone rubber on the release of fluorouracil implants. **Methods** According to GN/T21863-2008 standard and Chinese Pharmacopoeia, the molecular weight and viscosity of different batches silicone rubber were tested, number average molecular weight, molecular weight distribution and viscosity were recorded, which as X variables. 20 different silicone rubber samples were produced by same preparation process, and WS1-(X-103)-2005Z were used to test the release of each sample, which as Y variable. Minitab 16 software was used to determine the key quality parameters of silicon rubber by multiple regression analysis. **Results** Number average molecular weight and viscosity were the key quality parameters of silicon rubber, $P < 0.05$, molecular weight distribution was not the key quality parameter of silicon rubber, $P > 0.05$; The linear regression equation was: $Y = -0.3 + 3.76 X_1 + 0.267 X_3$. **Conclusion** Number average molecular weight and viscosity of silicone rubber were the key factors affecting the quality parameters of fluorouracil implants releasing, thus strictly control treatment should been implemented on the two quality parameters during production process, for reducing the effect of silicone rubber on the quality stability of the product maximally.

[Key words] implants; fluorouracil; quality parameters; releasing; silicone rubber

氟尿嘧啶植入剂是我国自主研发的抗肿瘤缓释植入剂^[1], 其临床应用的优势在于可以在肿瘤病灶部位局部缓慢释放氟尿嘧啶, 从而达到术中区域缓释化疗药物的目的。硅橡胶是氟尿嘧啶植入剂缓释药物载体, 硅橡胶作为一种药用缓释高分子材料, 不同的分子量分布对其缓释作用影响明显^[2], 氟尿嘧啶植入剂对释放度有明确的质量要求, 不同性质的硅橡胶将会对产品质量造成一定影响, 影响不同批

次之间产品质量的稳定性, 因此, 确定硅橡胶关键质量参数对于提高产品质量的稳定性具有重要意义。本研究分别对不同厂家不同批次的硅橡胶样品的数均分子量、分子量分布和黏度进行检测, 使用多元回归分析进行统计学分析, 以确定最佳的硅橡胶质量参数, 为提高公司硅橡胶内控标准提供依据, 现报告如下。

1 仪器与试剂

1.1 实验仪器

高温凝胶渗透色谱仪 (HLC-8321GPC/HT、TOSOH), 旋转式恒温振荡器 (DSHZ-300A、太仓市

[基金项目] 安徽省芜湖市科技惠民计划(2016 hm06)

[作者简介] 胡朝奇, 硕士研究生, 执业药师, 主管药师, 研究方向: 新药制剂研发与应用, Email: xuhu28301@sina.com

实验设备厂),紫外分光光度计(Evolution300、Thermo Scientific)、表盘式旋转黏度计(RVT、BROOKFIELD)。

1.2 试药与试剂

硅橡胶(上海橡胶制品有限公司,批号:2014-03、2015-02、2015-07、2016-03、2016-07、2016-11、2016-12、2017-03、2017-05、2017-07;中蓝晨光橡胶研究院有限公司,批号:160730-1、160730-2、160730-3、161118-1、161118-2、161201-1、170307-1、170504-1、170723-1、170926-1),所有批次硅橡胶样品均符合本公司硅橡胶质量标准(QS AM001-02)中的要求;ODCB(邻二氯苯,CNW),PS标样(聚苯乙烯,TOSO),盐酸(北京化工厂,批号:20161002),水为纯化水。

2 方法

2.1 小试样品制备方法

依据小试处方量,分别加入氟尿嘧啶、硅橡胶和环己烷,总混,混合均匀后,将软材置入植入剂模板中,室温固化24 h,将药粒从模板中取出,整粒,内包,制得氟尿嘧啶植入剂小试样品(标示量0.1 g)。

2.2 硅橡胶分子量分布测定

依据 GB/T21863-2008 标准^[3]对不同批号硅橡胶的分子量分布进行检测,即称取20 mg 硅橡胶样品,使用不锈钢滤网包裹,加入10 ml 邻二氯苯,145 °C加热溶解3 h以上,待用,作为供试品溶液;称取10 mg 聚苯乙烯标样,加入10 ml 邻二氯苯,室温过夜溶解,待用,作为对照品溶液。色谱条件如下,色谱柱:TSKgel GMHHR-H(S) HT × 2 (7.8 mm×300 mm×2),流动相:邻二氯苯-2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(99.95:0.05),检测器:RI,流速1.0 ml/min,柱温:145 °C。测定法:精密量取供试品和对照品溶液各300 μl,注入凝胶渗透色谱仪,使用聚苯乙烯标准品作为分子量标记物,通过校正曲线计算样品的分子量和分子量分布。

2.3 硅橡胶黏度测定

取硅橡胶约600 g,置500 ml 烧杯中,用表盘式旋转黏度计07号转子,50 r/min,在(25±0.5) °C时依法测定《《中华人民共和国药典》2015年版通则0633黏度测定法第三法^[4]》,在(120±2) s测定其动力黏度,应重复测定3次,3次读数的平均值作为供试品的黏度测定值。

2.4 氟尿嘧啶植入剂小试样品释放度测定

依据国家药品标准 WS1-(X-103)-2005Z^[5]对小试样品的释放度进行检测,取小试样品1瓶中所有

内容药物,用1 000 ml 操作容器,以盐酸溶液(9→1 000)600 ml 为溶剂,旋转式恒温振荡器转速为150 r/min,回旋振幅2 cm,依法操作,在24、120与360 h时分别取溶液5 ml 滤过,并即时在操作容器中补充盐酸溶液(9→1 000)5 ml,取续滤液,按照紫外分光光度法,在265 nm 波长处分别测定吸光度,按氟尿嘧啶的吸收系数(E)为552,分别计算每瓶药物在120 h的释放量。

2.5 统计方法

使用 Minitab 16.0 统计学软件对实验结果进行多元回归分析,其中分别以硅橡胶样品的数均分子量(X_1)、分子量分布(X_2)和黏度(X_3)作为自变量指标,以小试样品的释放度(Y)作为因变量指标。

3 结果

3.1 硅橡胶分子量分布检测结果

不同批次硅橡胶分子量分布检测结果见表1,硅橡胶凝胶渗透色谱图见图1。

表1 不同批次硅橡胶分子量分布检测结果

样品号	批号	数均分子量 ($\times 10^5$)	分子量 分布	黏度 (Pa·s)	120 h 释放 度(%)
1	2014-03	5.67	5.62	118.35	54.72
2	2015-02	4.93	4.96	123.46	51.05
3	2015-07	4.52	4.58	123.22	49.77
4	2016-03	4.45	4.61	122.51	48.12
5	2016-07	3.78	3.97	124.31	47.23
6	2016-11	5.79	5.72	138.96	56.34
7	2016-12	5.81	4.03	125.77	47.42
8	2017-03	3.94	5.09	126.08	47.39
9	2017-05	5.15	4.16	127.11	56.15
10	2017-07	4.11	5.22	126.38	49.29
11	160730-1	5.23	4.17	131.02	56.45
12	160730-2	4.18	5.28	129.44	52.17
13	160730-3	4.37	4.42	131.43	50.75
14	161118-1	6.62	6.63	132.51	60.95
15	161118-2	4.59	4.79	133.79	51.37
16	161201-1	5.52	5.42	135.06	56.27
17	170307-1	6.07	6.07	135.12	62.05
18	170504-1	4.53	4.52	136.74	52.33
19	170723-1	5.04	5.07	138.42	56.05
20	170926-1	6.63	6.68	137.31	61.38

注:样品1~10:上海橡胶制品研究所有限公司;样品11~20:中蓝晨光橡胶研究院有限公司

3.2 统计学结果

3.2.1 回归分析结果

使用 Minitab16.0 软件进行多元回归分析得出回归方程为:120 h 释放度 $Y=0.5+2.94X_1+1.48X_2+0.235X_3$,回归分析结果见表2。

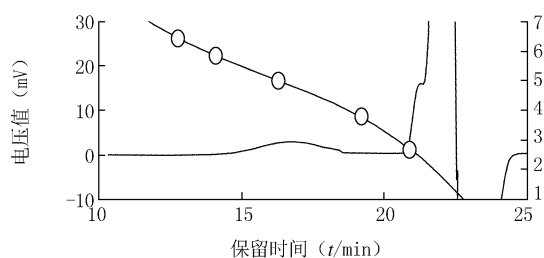


图1 2015-07 批次硅橡胶凝胶渗透色谱图

表2 回归分析结果

自变量	系数	系数标准误	T	P值
常量	0.500 0	11.860 0	0.04	0.967
数均分子量	2.943 5	0.856 2	3.44	0.003
分子量分布	1.478 9	0.917 7	1.61	0.127
黏度	0.235 2	0.099 9	2.35	0.032

3.2.2 方差分析结果

$F=19.60, P=0.000$,说明线性方程的总效果具有统计学意义,方差分析结果见表3。

表3 方差分析结果

来源	自由度	SS	MS	F值	P值
回归	3	334.27	111.42	19.60	0.000
残差误差	16	90.94	5.68		
合计	19	425.21			

3.2.3 二次回归分析结果

由“3.2.1”项回归分析结果可知,分子量分布不是影响氟尿嘧啶植入剂释放度的显著性指标,因而将其剔除,重新进行二次回归分析,得到回归方程如下:120 h 释放度 $Y=-0.26+3.756X_1+0.267X_3$,回归分析结果见表4。

表4 二次回归分析结果

自变量	系数	系数标准误	T	P值
常量	-0.26	12.39	-0.02	0.983
数均分子量	3.756	0.724	5.19	0.000
黏度	0.267	0.102	2.61	0.018

3.2.4 二次回归方差分析结果

$F=25.69, P=0.000$,说明二次回归线性方程的总效果具有统计学意义,二次回归方差分析结果见表5。

表5 二次回归方差分析结果

来源	自由度	SS	MS	F值	P值
回归	2	319.51	159.75	25.69	0.000
残差误差	17	105.70	6.22		
合计	19	425.21			

4 讨论

氟尿嘧啶植入剂是临床上应用于胃癌、结直肠癌的一种抗肿瘤缓释植入剂,较之传统的静脉注射给药,具有以下优势:①“空窗期”治疗:肿瘤根治术是目前临床上治疗恶性肿瘤最为直接和有效的治疗方式,但是临床工作中,患者从接受肿瘤根治术到接受系统性放/化疗治疗之间存在20 d的“空窗期”,此期间手术过程中未完全清除的肿瘤病灶组织或术中掉落的肿瘤组织会快速增殖,进而增加患者术后肿瘤复发风险。通过术中给药氟尿嘧啶植入剂,弥补了“空窗期”无法接受治疗的空白。②术中区域性缓释化疗:氟尿嘧啶植入剂通过术中在手术部位区域性给药,通过硅橡胶作为缓释载体^[6],可在手术部位区域缓慢释放,其缓释作用时间可达20 d左右,有效降低了术后肿瘤复发的风险。③不良反应少、安全性良好:氟尿嘧啶植入剂通过术中区域性给药,药物直接在手术部位缓慢释放,其靶器官的血药浓度远超血药浓度^[7],一方面提高肿瘤抑制效果,另一方面也降低全身给药所致的不良反应。氟尿嘧啶植入剂的核心特点为术中区域性缓释化疗,硅橡胶作为缓释载体,其对产品的缓释效果影响显著,因此进行硅橡胶对氟尿嘧啶植入剂释放度的影响研究是十分必要的。

硅橡胶是一种直链状、高分子量的聚硅氧烷,在航天航空、化工、医疗卫生、电子电器工业等领域应用广泛^[8]。硅橡胶在制药领域是一种缓释材料,其通过立体交联空间结构来控制药物的释放,目前常用的硅橡胶主要有热硫化(HTV)硅橡胶和室温硫化(RTV)硅橡胶两种^[9]。其中RTV相对分子量较低,呈黏稠状流体,方便制剂,且可室温硫化,操作方便,因而应用更为普遍。氟尿嘧啶植入剂便是通过硅橡胶微粒分散型方式控制药物的释放^[10],不同的硅橡胶分子量可能对硅橡胶的空间交联网状结构和流动性、黏性均造成影响,进而影响产品的释放度^[11],因此合理控制硅橡胶的分子量是提高产品释放度稳定性的一个重要指标。

释放度作为控制氟尿嘧啶植入剂缓释作用的重要指标,国家标准[WS1-(X-103)-2005Z]中分别对其第24、120、360小时的释放度进行了明确规定,要求24 h的释放量应为标示量的15%~35%,120 h应为40%~60%,360 h应为75%以上。生产工艺研究中发现,硅橡胶载体接触释放介质后,释放介质会首先通过疏松硅橡胶载体的

空间交联结构,将载体中的氟尿嘧啶溶解,进而得到释放,该过程速度较快,可在短时间内发挥突释作用,生产工艺研究回顾分析发现,24 h 释放量均能满足质量标准要求,而随着疏松的空间交联结构中氟尿嘧啶的释放,溶出介质将缓慢进入较为致密的交联结构中,从而缓慢释放其中的氟尿嘧啶,发挥缓释作用。360 h 时间点由于药粒与释放介质接触时间较长,硅橡胶在载体中的氟尿嘧啶基本可以得到完全释放,生产工艺回顾分析发现,360 h 平均释放度在 90 %左右,120 h 时间点由于药粒与释放介质接触的时间较短,硅橡胶载体性质对氟尿嘧啶释放度影响更为显著,实验研究更具有针对性,因此本研究选择 120 h 时间点作为释放度的考察指标。

本研究通过对 X 变量和 Y 变量进行多元回归分析发现,数均分子量和黏度是影响氟尿嘧啶植入剂的关键因素,方差分析 $P < 0.05$,说明回归方程总效果良好,为了进一步提高分析的准确性,将 X 变量中分子量分布剔除,进行二次回归分析,最终得到回归方程: 120 h 释放度 $Y = -0.26 + 3.756 X_1 + 0.267 X_3$,也再次证明了数均分子量和黏度是影响释放度的关键参数($P < 0.05$),应作为硅橡胶的关键质量参数进行严格控制。

本研究的不足之处是整个研究过程中均未考虑大规模生产的工艺参数,因此硅橡胶分子量分布和黏度的关键质量参数,需在满足大规模生产工艺的条件下,制订合理、可控的质量控制标准,这将是下一步研究的方向。

【参考文献】

- [1] 徐刚,胡朝奇. 术中植入氟尿嘧啶植入剂在原发性肝癌切除术治疗中的应用价值[J]. 中国现代医生, 2015, 53(11): 112-114.
- [2] 刘琴,汤莉,丁宁,等. 缓释管组成结构对药物缓释速率的影响因素研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2012, 29(2): 296-300.
- [3] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. GB/T21863-2008 凝胶渗透色谱法(GPC)用四氢呋喃做淋洗液[S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部): 2015年版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 24.
- [5] 国家食品药品监督管理局. WS1-(X-103)-2005Z 氟尿嘧啶植入剂国家药品标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 2005.
- [6] 徐刚,战祥青,胡朝奇. 抗肿瘤植入剂在直肠癌根治术中的应用的可行性探讨[J]. 中国现代医生, 2016, 54(7): 129-131.
- [7] 叶世富,陈煊,首峰,等. 5-氟尿嘧啶与吉西他滨联合同期放疗治疗局部进展胰腺癌的临床效果[J]. 中国医药导报, 2017, 14(14): 84-87.
- [8] MURAKAMI M, SAITO T, TABATA Y. Controlled release of sphingosine-1-phosphate agonist with gelatin hydrogels for macrophage recruitment [J]. Acta Biomater, 2014, 10(11): 4723-4729.
- [9] 陈瑶. 高分子药用控释及缓释载体材料特点及在高血压治疗中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2016, 29(43): 6530-6536.
- [10] 徐刚,胡朝奇. 正交试验设计优化氟尿嘧啶植入剂制剂工艺研究[J]. 中国医药导报, 2015, 12(19): 19-23.
- [11] NAGARWAL R C, KUMAR R, PANDIT J K. Chitosan coated sodium alginate-chitosan nanoparticles loaded with 5-FU for ocular delivery: in vitro characterization and in vivo study in rabbit eye[J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 47(4): 678-685.

[收稿日期] 2018-01-02 [修回日期] 2018-06-12

[本文编辑] 陈盛新

(上接第 50 页)

- [10] SOULI M, KARAIKOS I, GALANI L, et al. Nationwide surveillance of resistance rates of *Staphylococcus aureus* clinical isolates from Greek hospitals, 2012-2013 [J]. Infect Dis (Lond), 2016, 48(4): 287-292.
- [11] GHASEMZADEH- MOGHADDAM H, GHAZNAVI-RAD E, SEKAWI Z, et al. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* from clinical and community sources are genetically diverse[J]. Int J Med Microbiol, 2011, 301(4): 347-353.

- [12] TOLBA M M, EL-GAMAL R M. Determination of adapalene in gel formulation by conventional and derivative synchronous fluorimetric approaches. Application to stability studies and in vitro diffusion test [J]. Chem Cent J, 2016, 10(1): 33-43.
- [13] 吴晓彤. 莫匹罗星软膏在贮存过程中的主要降解产物研究[J]. 北方药学, 2014(10): 9.

[收稿日期] 2018-07-27 [修回日期] 2018-11-13

[本文编辑] 李睿旻