



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103356499 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 23

(21) 申请号 201310319410. 8

(22) 申请日 2013. 07. 26

(71) 申请人 宁夏医科大学

地址 750004 宁夏回族自治区银川市兴庆区
胜利街 11601 号

(72) 发明人 苟国敬 薛冰 徐淑芳

(74) 专利代理机构 宁夏专利服务中心 64100

代理人 徐淑芬

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006. 01)

A61K 31/513 (2006. 01)

A61K 47/48 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

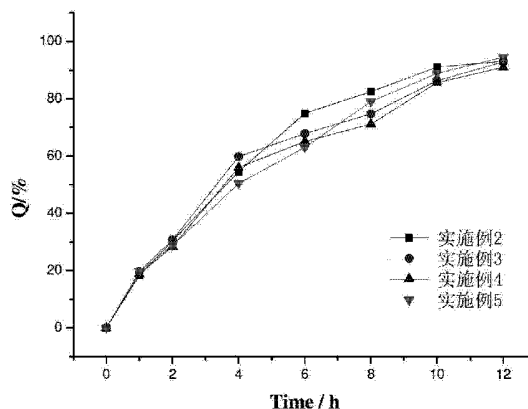
权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”超分子组装型磁靶向缓释片

(57) 摘要

本发明涉及一种“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”超分子组装型磁靶向缓释片,该缓释片是以“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”(DMF)为药物贮运系统,以亲水凝胶性辅料为骨架材料、用粉末直接压片法制备而成。本发明的产品具有典型的体外缓控释性能、特殊持久的体内药物过程及显著的磁靶向特异性。本发明首次实现了 DMF 磁靶向缓控释给药系统的制剂化,通过传统辅料与 DMF 这一新型无机纳米载药系统的结合制备出 DMF 磁性骨架片,为氟尿嘧啶这一广谱抗癌药物的口服给药与磁靶向化疗提供了现实途径。本发明适合以磁性层状复合氢氧化物 MLDH 为载体的磁性药物缓控释片剂的制备生产,具有成本低廉、工艺简单的加工优势与磁靶向-缓释兼融、给药方便、作用持久、疗效稳定、毒副作用小等产品特点。



1. 一种“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”超分子组装型磁靶向缓释片,其特征在于该缓释片是以右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶为载药体,以亲水凝胶性辅料为骨架材料,按以下重量配比混合、用粉末直接压片法制备而成:

右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶载药体	30-50%,
骨架材料	45-65%,
填充剂	2-6%,
润滑剂	适量。

2. 按权利要求1所述的“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”超分子组装型磁靶向缓释片,其特征在于所述缓释片原料的理想配比为:

右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶载药体	38-48%,
骨架材料	50-60%,
填充剂	2-5%,
润滑剂	适量。

3. 按权利要求1所述的“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”超分子组装型磁靶向缓释片,其特征在于所述右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶载药体为氟尿嘧啶含量在20-40%之间的磁性粉末,采用共沉淀插层-原位复合-溶剂转换法合成。

4. 按权利要求1或2所述“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”超分子组装型磁靶向缓释片,其特征在于所述骨架材料为羟丙甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、壳聚糖、羟甲基纤维素和羟丙基纤维素中的一种或几种,其粘度在4000mPa.s-100000mPa.s之间。

5. 按权利要求1或2所述“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”超分子组装型磁靶向缓释片,其特征在于所述填充剂为微晶纤维素、乳糖、淀粉、糊精或蔗糖中的一种或几种。

6. 按权利要求1或2所述“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”超分子组装型磁靶向缓释片,其特征在于所述润滑剂为硬脂酸镁、微粉硅胶和滑石粉中的一种或几种。

7. 按权利要求1所述“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”超分子组装型磁靶向缓释片,其特征在于所述粉末直接压片法工艺步骤为:首先将右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶载药体研磨成粉,过80目筛,骨架材料过80目筛,填充剂及润滑剂过100目筛;按处方比例称取各粉末状物质,用等量递加法充分混匀;取混匀后的粉末适量,按粉末压片法以浅凹冲模在单冲压片机上直接压制成骨架片。

“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”超分子组装型磁靶向缓释片

技术领域

[0001] 本发明属于现代给药系统及其制剂化技术范畴,具体涉及一种“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”超分子组装型磁靶向缓释片,适合抗癌药物口服用药与磁靶向化疗所需片剂的加工生产。

背景技术

[0002] 层状复合氢氧化物(Layered Double Hydroxides, LDH)是一种有插层组装性能的无机纳米材料,层间阴离子的可逆交换性能、层板对层间客体的几何与静电控制作用使其成为新型的缓释药物载体,但普通的镁铝基 LDH 与其他载体一样,缺乏对病变部位的特异选择性,这使 LDH-Drugs 系统在癌症治疗方面的应用受到限制。磁性层状复合氢氧化物(Magnetic Layered Double Hydroxide, MLDH)将 LDH 层状结构的缓释作用与磁性氢氧化物层板的顺磁性从结构上合二为一,为给药系统的靶向传输与药物缓释功能的融合提供了理想的解决方案。

[0003] 氟尿嘧啶为尿嘧啶类抗代谢药物,是目前临床上应用最广泛的抗癌药。但其体内半衰期短、代谢快、毒副作用强。因此,开发靶向-缓控释兼融型给药系统及相应制剂是增强疗效、降低毒性的有效方式。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种以氟尿嘧啶为运载对象的磁靶向缓释片剂。以磁性层状复合氢氧化物 MLDH 的人工合成及其磁靶向缓释作用为基础设计“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”(dextran-magnetic layered double hydroxide-fluorouracil, DMF)磁靶向缓控给药系统,在完成 DMF 原型粉末及其水悬液的体外溶出、磁性与急毒性水平测试、细胞生物学评价及体内靶向生物分布与药动学研究的基础上,以实现 DMF 给药系统的制剂化为目标,通过与传统药用辅料结合,制备出“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”超分子组装型磁靶向缓释片,为广谱抗肿瘤药物氟尿嘧啶的口服用药及磁靶向化疗提供一种全新途径,为 DMF 给药系统的制剂化提供一种最经济、简捷的技术手段。

[0005] 为实现上述发明目的所采取的技术方案为:

[0006] 一种“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”超分子组装型磁靶向缓释片,其特征在于该缓释片是以右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶为载药体,以亲水凝胶性辅料为骨架材料,按以下重量配比混合、用粉末直接压片法制备而成:

- | | | |
|--------|-------------------|---------|
| [0007] | 右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶载药体 | 30-50%, |
| [0008] | 骨架材料 | 45-65%, |
| [0009] | 填充剂 | 2-6%, |
| [0010] | 润滑剂 | 适量。 |
| [0011] | 所述缓释片原料的理想配比为: | |
| [0012] | 右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶载药体 | 38-48%, |

- [0013] 骨架材料 50-60%,
[0014] 填充剂 2-5%,
[0015] 润滑剂 适量。

[0016] 所述右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶载药体为氟尿嘧啶含量在 20-40% 之间的磁性粉末,采用共沉淀插层-原位复合-溶剂转换法合成。

[0017] 所述骨架材料为羟丙甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、壳聚糖、羟甲基纤维素和羟丙基纤维素中的一种或几种,其粘度在 4000mPa.s-100000mPa.s 之间。

[0018] 所述填充剂为微晶纤维素、乳糖、淀粉、糊精或蔗糖中的一种或几种。

[0019] 所述润滑剂为硬脂酸镁、微粉硅胶和滑石粉中的一种或几种。

[0020] 所述粉末直接压片法工艺步骤为:首先将右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶载药体研磨成粉,过 80 目筛,骨架材料过 80 目筛,填充剂及润滑剂过 100 目筛;按处方比例称取各粉末状物质,用等量递加法充分混匀;取混匀后的粉末适量,按粉末压片法以浅凹冲模在单冲压片机上直接压制成骨架片。

[0021] 本发明中,右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶载药体用“MLDH 共沉淀-DET 原位复合-溶剂转换”法合成(参见文献:苟国敬,鲍凤娟,蒋袁絮。“右旋糖酐-磁性 LDH-氟尿嘧啶”磁靶向缓控释三聚体的合成方法 [P], ZL2009101173717, 2009. 7. 24。苟国敬,刘彦红,孙岳,黄洁,薛冰,董丽娥。“右旋糖酐-磁性层状复合氢氧化物-氟尿嘧啶”给药系统的超分子组装与磁靶向缓释作用。药学学报, 2011, 46 (11):1390-1398)。具体操作可以采用如下步骤:按摩尔比 $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}=2:1 \sim 3:1$ 配制 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 的水溶液;按摩尔比 $\text{Fe}^{3+}/\text{Fu}=1:2 \sim 1:4$ 配比,称取一定质量的氟尿嘧啶原药,用 2MNaOH 溶液超声溶解后,加到混合盐溶液中、磁搅拌混匀。用一元强碱溶液作沉淀剂,将共沉淀终点的 pH 控制在 6.5 ~ 9.5 之间;在 N_2 、 H_2 或 Ar 保护, 0 ~ 80℃ 恒温及 $300\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 磁搅拌条件下完成共沉淀沉淀和晶化反应 30 ~ 45min。按质量比 $\text{Fe}^{3+}/\text{DET}=2:1 \sim 1:2$ 称取一定量的右旋糖酐,用 3 ~ 4 倍质量的双蒸水溶解后,加到反应器中,保持条件不变、原位反应 30 ~ 90min。用 -80 ~ 0℃ 低温冷冻过的乙醇行溶剂转换,完成固相沉降,并在 N_2 或 Ar 保护及 -4 ~ +4℃ 恒温条件下完成样品洗涤,在 -20℃、 $5000\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 条件下冷冻离心 10min,将所得固相转入真空干燥箱,在 60 ~ 85℃、0.10 ~ 0.08Mpa 条件下干燥 24 ~ 48h。

[0022] 本发明首先建立“右旋糖酐-磁性层状复合氢氧化物-氟尿嘧啶”(Dextran-magnetic layered double hydroxide-fluorouracil, DMF) 超分子组装型 FU 给药系统,通过将氟尿嘧啶插入磁性层状复合氢氧化物(Magnetic layered double hydroxide, MLDH)层间,实现了对 FU 的磁靶向-缓控释给药,显著降低了原药的急毒性水平及血浆蛋白结合率,延长体内半衰期,提高了生物利用度。然后,将“右旋糖酐-磁性层状复合氢氧化物-氟尿嘧啶”DMF 载药系统与生理上可接受的药用辅料(骨架材料、填充剂及润滑剂)配伍、制成“右旋糖酐-MLDH-氟尿嘧啶”超分子组装型磁靶向缓释片。

[0023] 本发明的 DMF 磁性缓释片,体外释放性能符合缓释片剂的标准要求。按溶出度测定(中国药典 2010 年版二部附录 XC) 第二法装置测释放度,前 2 小时以 $0.1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸为溶出介质,2 小时后换 pH6.8 磷酸盐缓冲溶液作溶出介质,转速每分钟 75 转,在 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 小时时分别取液样 5mL,同时向溶出杯中补充相同体积与温度的新鲜溶剂。将液样滤过,精密量取续滤液 1mL,用双蒸水稀释、定容至 10mL,按中国药典 2010 年版二部附录

IVA 分光光度法,在 265nm 波长处测定吸光度,利用标准曲线计算药片在不同时间的累积释放度,本品每片在 2 小时,6 小时,8 小时的释放量分别达到标示量的 25 ~ 35%,60 ~ 75% 和 75% 以上。

[0024] 本发明的特点是利用传统药用辅料所具有的辅助缓释与赋形作用,通过固相分散、粘合、包盖磁靶向缓控释性 DMF 载药系统,用最简单的加工手段制成具有磁靶向缓控释作用的 DMF 亲水凝胶型骨架片。产品具有给药方便、作用持久、疗效稳定、毒副作用小的特点,同时保持了 DMF 纳米粒的超顺磁性、特殊的缓控释作用、良好的生物相容性及 LDH 运载系统的细胞生物学优势。基于药用辅料与 DMF 的多重保护与控制作用,显著降低氟尿嘧啶的急毒性水平与消化道系统的“首过效应”,提高了药物的体内稳定性。DMF 磁性缓释片的发明使氟尿嘧啶这一广谱抗癌药物的口服给药与磁靶向化疗成为可能。

[0025] 本发明首次实现了 DMF 磁靶向缓控释给药系统的制剂化,通过传统辅料与 DMF 这一新型无机纳米载药系统的结合制备出 DMF 磁性骨架片,为氟尿嘧啶这一广谱抗癌药物的口服给药与磁靶向化疗提供了现实途径。

附图说明

[0026] 图 1DMF 磁性缓释片的体外释放曲线;

[0027] 图 2DMF 磁性缓释片经口服给药后在家兔体内的生物靶向分布;

[0028] 图 3DMF 磁性缓释片口服给药后家兔的血药浓度曲线及其与氟尿嘧啶注射剂的对比;

[0029] 图 4DMF 磁性缓释片口服给药的药动学曲线受外磁场干预发生的变化。

具体实施方式

[0030] 本发明化学合成所用试剂均为常规商品试剂,生物实验所用材料均为商业产品。以下实施例旨在进一步说明本发明,而不适用于限制本发明要求保护的范围。本发明所述的 DMF 磁靶向缓释骨架片,可通过以下技术方案实现:

[0031] 实施例 1 用“共沉淀插层-原位复合-溶剂转换”法合成氟尿嘧啶含量在 20 ~ 40% 之间的 DMF 磁性载药体,具体操作过程如下:

[0032] 准确称取 29.82g $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 和 13.52g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,加到 500mL N_2 保护反应器内,加 150mL 蒸馏水在通 N_2 条件下搅拌溶解。称取 26.0g 氟尿嘧啶,用 100mL 2M NaOH 溶液溶解后加到混合盐溶液中,磁搅拌混匀。用 2M NaOH 溶液作沉淀剂,控制共沉淀终点 pH 至 7.0;在 N_2 或 Ar 保护、60℃ 恒温及 $300\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 磁搅拌条件下完成沉淀反应,晶化 45min。称 13.52g 右旋糖酐,用 50mL 双蒸水溶解后加到反应器中,原位反应 35min。用 -20℃ 冷冻 8h 的乙醇转换溶剂,完成固相沉降,在 N_2 或 Ar 保护及 -4℃ 恒温条件下完成样品洗涤,在 -20℃、 $5000\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 条件下冷冻离心 10min,将所得固相转入真空干燥箱,在 85℃、0.08Mpa 条件下干燥 48h,得到 DMF 固相。

[0033] 实施例 2 以实施例 1 所制的 DMF 为载药体,按下列处方压制片剂,具体操作如下:

[0034]

DMF 载药体(粉末)	45%
-------------	-----

羟丙基甲基纤维素 K4M	50%
乳糖	5%
硬脂酸镁	适量

[0035] 首先,将 DMF 固相研磨成粉,过 80 目筛,羟丙基甲基纤维素和壳聚糖分别过 80 目筛,乳糖和硬脂酸镁分别过 100 目筛;然后,按处方比例称取各粉末状物质,用等量递加法充分混匀;最后,取混匀后的粉末适量,通过粉末直接压片法,用浅凹冲模在单冲压片机上直接制成骨架片。

[0036] 实施例 3 用实施例 2 的工艺方法,按下列处方压制片剂:

[0037]

DMF 载药体(粉末)	45%
羟丙基甲基纤维素 K15M	50%
乳糖	5%
硬脂酸镁	适量

[0038] 加工方法同实施例 2。

[0039] 实施例 4 用实施例 2 的工艺方法,按下列处方压制片剂:

[0040]

DMF 载药体(粉末)	48%
羟丙基甲基纤维素 K100M	40%
壳聚糖	10%
乳糖	2%
硬脂酸镁	适量

[0041] 加工方法同实施例 2。

[0042] 实施例 5 用实施例 2 的工艺方法,按下列处方压制片剂:

[0043]

DMF 载药体(粉末)	38%
羟丙基甲基纤维素 K100M	45%
壳聚糖	15%
乳糖	2%

硬脂酸镁	适量
------	----

- [0044] 加工方法同实施例 2。
- [0045] 实施效果评价
- [0046] 体外释放性能考察按照溶出度测定第二法装置(中国药典 2010 年版二部附录),测定了本发明所制 DMF 磁性缓释片的体外释放度。前 2 小时以 0.1mol·L⁻¹ 盐酸为溶出介质,2 小时后换成 pH6.8 磷酸盐缓冲溶液作溶出介质,转速每分钟 75 转,在 1,2,4,6,8,10,12 小时分别取溶液 5mL,并及时向溶出杯中补充相同体积、温度的新鲜溶剂。将溶液过滤,精密量取续滤液 1mL,用双蒸水稀释定容至 10mL。按中国药典 2010 年版二部附录 IVA 分光光度法,在 265nm 波长处分别测吸光度。结果显示,本品缓释片在 2 小时,6 小时,8 小时的释放量分别达到标示量的 25 ~ 35%,60 ~ 75% 和 75% 以上。
- [0047] 表 1. 实施例 2-5 所制 DMF 磁靶向缓释骨架片的体外释放特征
- [0048]

实施例	特定时间点的累积释放率 (%)		
	2 小时	6 小时	8 小时
2	34.40	62.53	84.92
3	30.43	74.91	82.46
4	30.67	67.85	78.92
5	28.42	65.13	81.61

- [0049] 实施例所制 DMF 磁性缓释片的体外释放曲线由附图 1 给出。测试结果证明,本发明的 DMF 磁性骨架片的体外释放性能符合缓释制剂的标准要求。
- [0050] 体外磁响应性评价在外加磁场干预下,用精密扭力天平测试本发明所制 DMF 骨架缓释片的磁响应性。按相同处方及工艺条件制备氟尿嘧啶原药骨架缓释片作参比,片重均为 200mg ;磁场强度 48000Gs (置于衡量盘下方)。片剂受磁场干预前后的扭力测定结果由表 2 给出。
- [0051] 表 2. 实施例所制 DMF 磁靶向缓释骨架片的体外磁响应性
- [0052]

片剂样品	无磁场条件下的扭力值 /mg	加磁场干预后的扭力值 /mg
DMF 缓释片	200	388
FU 原药缓释片	200	200

- [0053] 上述测试结果证明,由于磁性层状复合氢氧化物的存在,DMF 缓释片具有明显的体外磁响应性。
- [0054] 片剂稳定性检测 对所制 DMF 缓释片进行稳定性试验,为生产、包装、贮存及运输条件的选择提供科学依据。取本发明制备的 DMF 磁性缓释片(片重 200mg,尺寸(D×thickness)7.54mm×4.07mm,硬度 5.16±0.66kg,碎脆度 0.289±0.115%),分别在强光(4500lx±500lx)、高湿(25℃,RH75%)、高温(60℃)环境放置 10 天后,检测片剂的形貌、药物含量与溶出度,并通过加速实验(40℃,RH75%,6 个月)考察稳定性。结果显示,本发明所制备的 DMF 缓释片各项质量指标,包括外观、色泽、药物含量、释放度等均无明显变化,符

合规定的质量标准。

[0055] 片剂口服给药的药效学评价为进一步检验 DMF 磁性缓释片的口服用药效果,以实施例制备的缓释片为受试样品、以健康家兔为实验动物进行药效学实验。

[0056] (1)考察体内药物的磁靶向分布:将 7 只健康家兔,随机分成 3 组,其中第一、二组各 3 只,第三组用 1 只作空白对照。第一组家兔不加磁场,第二组在右肾部位加磁干预(用特制衣带固定 12000Gs 磁场)。第一、二组 6 只家兔均于每天定时口服 DMF 缓释片 1 片(片重 200mg,载药量 30mg/片),连续给药三天,最后一次给药 2 小时后,从耳缘静脉注入空气、处死家兔;空白对照组家兔不给药、不加磁场,直接经耳缘静脉注入空气、行安乐死。取心脏、肝脏、脾脏、肺脏及肾脏组织,用分析天平称取各组织块 1g 置于离心管中,按质量比 1:3 加 0.9% 生理盐水 3mL,用组织匀浆器打碎,3000r·min⁻¹ 转速下离心 15min。取上层清液,置于另一离心管中,冷藏于 -20℃ 冰箱、备用。按 HPLC 溴尿嘧啶内标法制备分析样本,测试各组织样本的 FU 分布浓度。

[0057] (2)考察口服给药的药动学特征:将 6 只健康家兔随机分成 2 组,行交叉给药实验,一组经耳缘静脉注射市售氟尿嘧啶针剂,另一组口服 DMF 缓释片,单次给药剂量均为 60mg FU;给药前禁食 12h,并取空白血样,给药 1 周后交换。另设磁场干预 DMF 给药组,用同批家兔 3 只,单次给药(口服 DMF 缓释片 2 片)、并在每只家兔的心脏部位施加 12000Gs 外磁场(将 5 块永久性钕铁硼磁铁缝制于衣带、固定于胸部)。DMF 缓释片组口服给药后分别在 0.17、0.5、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、24、28、32、36、40、48、54、60h 时由耳缘静脉取血;氟尿嘧啶注射剂组于给药后 0.1、0.17、0.5、1、2、4、6、8h 时取血。每次抽血 1.5-2.0mL,移入涂有肝素的试管中,3000r·min⁻¹ 离心 15min、取上层血浆,按 HPLC 溴尿嘧啶内标法制备血液样本,测定血浆中的 FU 浓度。

[0058] 附图 2 给出口服 DMF 磁性缓释片后 FU 在家兔体内的生物靶向分布。结果显示,无磁场干预时 DMF 运载的药物主要分布于肝和脾脏中,这与它们的单核吞噬细胞系统丰富有关;左、右两肾的药物含量相同,低于肝、脾组织。在右肾外侧加磁干预后药物的组织分布发生明显变化,心、肝、脾、肺的药物浓度均有不同程度的降低,心、肝组织下降幅度较大;左右两肾药物浓度增加,而右肾的药物增加量明显大于左肾,配对 T 检验的 $P(0.037) < 0.05$,显示在磁场作用下左、右肾的药物浓度有显著差异,药物主要靶向右肾聚集。实验数据与统计结果表明,药物在各组织中的生物分布受磁场干预发生明显改变,一方面受外磁场驱动,DMF 的体循环速度与模式发生变化,肝脏对药物的首过效应减弱,各器官的药物分布趋向均衡;另一方面,磁性 DMF 运载系统对外加磁场的响应、聚集,使药物靶向加磁干预的部位,表现明显的磁靶向特异性。

[0059] 附图 3 给出家兔静注市售氟尿嘧啶针剂、口服 DMF 缓释片后,按血浆氟尿嘧啶浓度平均值所作的药-时曲线。氟尿嘧啶注射剂经血管给药后,药物无吸收过程、直接进入血液循环,随着药物代谢降解、血药浓度随时间推移迅速降低,在 2h 内由初始浓度 $52.06 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 降至 $1.37 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,4h 后降至 $0.85 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,药物基本在 8h 前代谢完全。而 DMF 缓释片经口服给药的药动学曲线与 FU 针剂相比近乎为一条平线,且浓度水平低、稳,有利于降低对非靶向组织的急性毒副作用;从微观变化看,DMF 缓释片在维持平稳的治疗窗口浓度的同时,呈现出多级释放过程,约 8h 时达到第一次药峰 $6.715 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,约 28h 时出现第二次峰值 $3.922 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,54h 时血药浓度仍呈上升趋势,形成浓度 $2.95 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$

的小峰。药动学参数的统计矩分析显示, FU 注射剂的 AUC_{0-t} 为 $26.98\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$, 药物的体内平均滞留时间 MRT 仅 1.21h, 在 0.1h 时血药浓度达到最大值 $52.06\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 清除率 CL 为 $0.76\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$; 口服 DMF 缓释片的 AUC_{0-t} 为 $173.46\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$, 相对针剂的生物利用度达 643%, 药物的体内平均滞留时间 MRT 为 26.82h, 相对注射剂延长了 22 倍, C_{\max} $6.72\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 仅为注射剂的 13%, 清除率 CL 为 $0.07\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 不足针剂的 1/10。显然, DMF 骨架片口服用药能显著降低 FU 常规注射给药所表现的急毒性水平, 维持病灶化疗所需平稳的窗口浓度, 显著延长药物的体内过程、提高化疗效果。

[0060] 附图 4 给出外加磁场对 DMF 缓释片口服给药药-时曲线的影响情况。磁场干预时, 家兔口服 DMF 缓释片后 60h 内, 血药浓度分别在 4h、12h 和 32h 达到峰值 5.52 、 5.80 及 $5.65 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 达峰时间相对无磁场干预时滞后、峰浓度升高并趋于均衡, 血药浓度更稳定、波动幅度变小。加磁场干预下 DMF 缓释片的 AUC_{0-t} 为 $286.34\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$, 相对无磁场干预 DMF 缓释片的生物利用度提高了 65%; 体内平均滞留时间 MRT 延长至 29.43h, 增加 2.6h, T_{\max} 延迟 3h, 清除率 CL 降低至 $0.03\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 约为加磁干预前的 43%。显然, 磁场干预能使 DMF 磁性缓释片运载的氟尿嘧啶进入体循环的总量增加、体内滞留时间延长、清除率进一步降低, 这对发挥药物的长效靶向治疗作用有重要意义。

[0061] 药效学实验证明, 口服 DMF 缓释片后, 药物在家兔体内呈现长效、多级释放趋势, DMF 系统能显著降低肝脏的首过效应、降低急毒性水平、延长药物作用时间, 保持平稳的血药浓度; 外磁场干预使 DMF 载药系统进入体循环的总量增加、生物利用度提高, 药物消除速率进一步降低, 达到长效、靶向治疗的目的。本发明所制 DMF 磁性缓释片在动物体内具有特殊、持久的长效缓释作用与显著的磁靶向特异性。

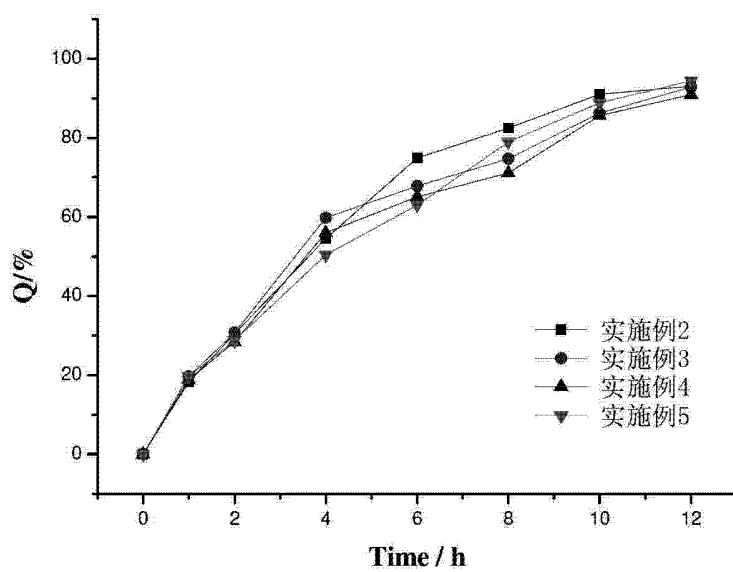


图 1

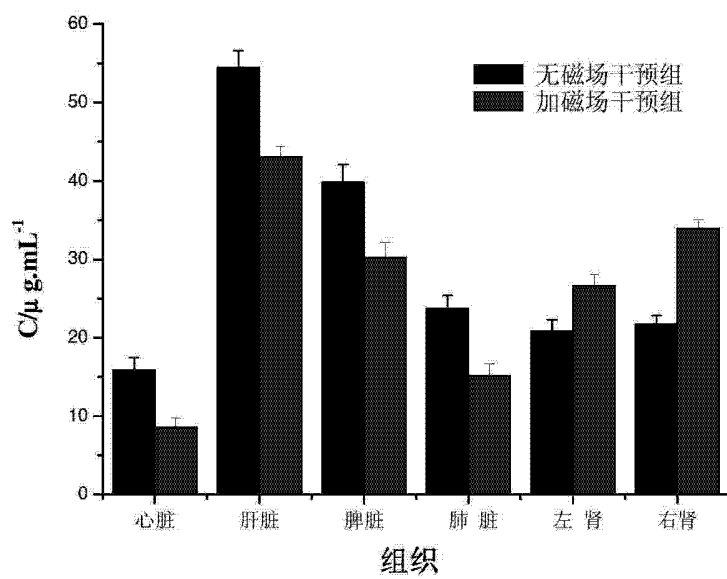


图 2

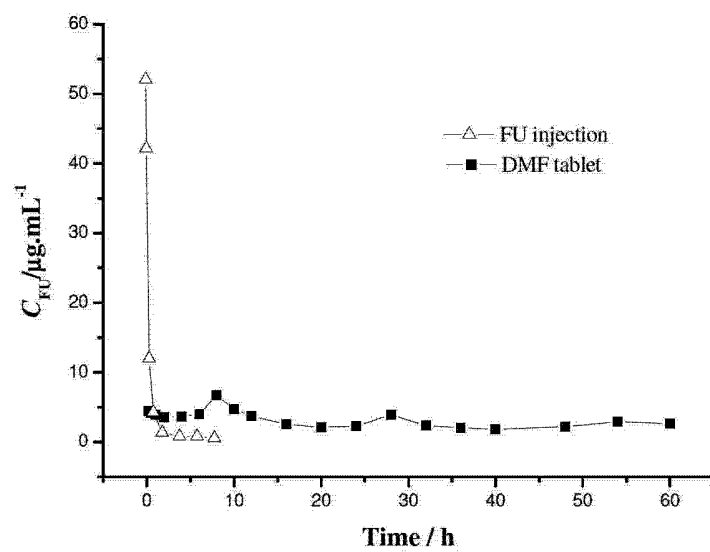


图 3

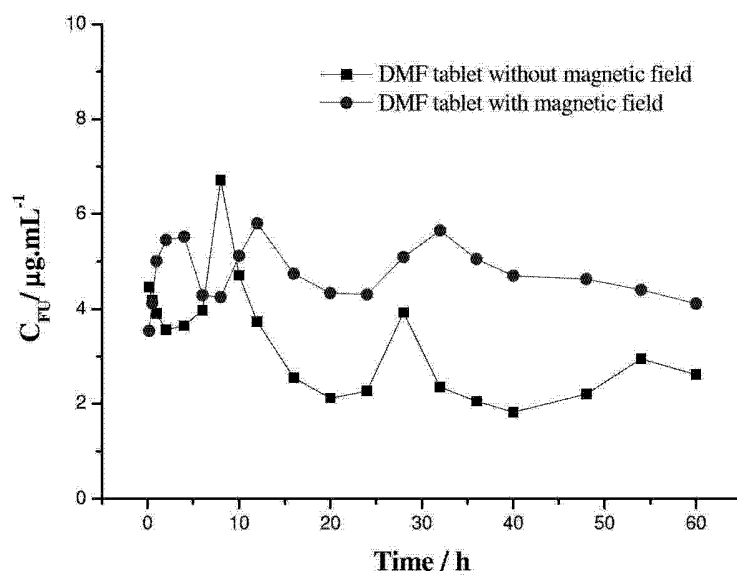


图 4