

• 论 著 •

呋喃西林涂层尿管的制作方法及其药物缓释效果研究

朱元元

(解放军第 454 医院院部, 江苏 南京 210002)

摘要: 目的 研制可预防尿路感染的呋喃西林洗脱可降解涂层硅橡胶导尿管(新型尿管)。方法 以聚乳酸-羟基乙酸共聚物为载体, 呋喃西林为抗菌物质, 使用浸涂提拉法制造尿管涂层; 采用改良高效液相色谱法(RP-HPLC)测定呋喃西林浓度, 评估新型尿管的药物缓释效果。结果 以 374 nm 为紫外检测波长, 测得浓度为 8.00、24.00、40.00、56.00、80.00 $\mu\text{g/ml}$ 呋喃西林溶液的色谱峰面积分别为 3.6621×10^6 、 10.8524×10^6 、 18.3275×10^6 、 26.9443×10^6 和 36.6285×10^6 , 回归方程为: $A = 4.6464 \times 10^5 C - 4.5961 \times 10^4$, $r = 0.9990$, 线性关系良好; 以该法测得新型尿管涂层连续释放 7 d 的色谱峰面积分别为 29.673×10^5 、 23.562×10^5 、 16.851×10^5 、 14.524×10^5 、 9.562×10^5 、 7.395×10^5 和 4.231×10^5 , 药物释放曲线符合 2 阶多项式: $y = 38320 \times X^2 - 720661 \times X + 4 \times 10^6$, $r = 0.9969$, 药物释放的色谱峰面积及相对药物保留浓度都随时间的延长而减少。结论 以 14 d 为界设计的尿管药物涂层缓释效果理想, 有望用于预防短期留置尿管感染。

关键词: 呋喃西林; 导尿管; 聚乳酸-羟基乙酸共聚物; 高效液相色谱

中图分类号: R181.3⁺2 文献标识码: A 文章编号: 1005-4529(2012)15-3281-03

Method of making furacilinum-coated urinary catheter and effect of drug delivery

ZHU Yuan-yuan

(PLA 454 Hospital, Nanjing, Jiangsu 210002, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To evaluate the elution profile of furacilinum from the urinary catheter coating (new type catheter). **METHODS** PLGA polymer was used as a carrier to form a coating with furacilinum on the urinary catheter. The release of furacilinum from the urinary catheter coating was evaluated by high-performance liquid chromatographic method (RP-HPLC) with ultraviolet absorbance detection. **RESULTS** By using the UV detection wavelength of 374 nm, the measured concentration of 8.00, 24.00, 40.00, 56.00 and 80.00 $\mu\text{g/ml}$ solution of the chromatographic peak area of furacilinum were 3.6621×10^6 , 10.8524×10^6 , 18.3275×10^6 , 26.9443×10^6 and 36.6285×10^6 the regression equation: $A = 4.6464 \times 10^5 C - 4.5961 \times 10^4$, $r = 0.9990$, a good linear relationship. The new catheter coating measured by the release of 7-day continuous chromatographic peak area was 29.673×10^5 , 23.562×10^5 , 16.851×10^5 , 14.524×10^5 , 9.562×10^5 , 7.395×10^5 and 4.231×10^5 , the drug release curve with 2-order polynomial: $y = 38320 \times X^2 - 720661 \times X + 4 \times 10^6$, $r = 0.9969$, the chromatographic peak area of drug release and the relative concentrations of drug retention decreased with time. **CONCLUSION** Day 14 as the boundary drug-eluting of furacilinum designed to release is expected to the prevention of the infections due to short-term indwelling catheter.

Key words: Furacilinum; Catheter; PLGA; HPLC

留置导尿是临床最基础、最常用的操作技术, 是观察、治疗某些疾病的主要措施, 也是引起导尿管相关性尿路感染(CAUTI)的直接原因, 严重者可导致败血症甚至死亡。尿道口细菌经尿管与尿道黏膜间隙逆行向上进入膀胱是 CAUTI 的重要途径, 目前虽进行着各种预防尝试, 但尚无有效的预防方法, 即使采取严格的消毒隔离措施也只能延迟而无法避免这种感染^[1]。为此, 我们研制了呋喃西林洗脱可降

解涂层硅橡胶导尿管(新型尿管), 试图通过药物的持久缓释作用达到抗菌目的, 使尿道黏膜和尿管之间保持较为持久的无菌状态, 阻断细菌从尿道口进入膀胱的通路以预防 CAUTI。现将研制的初步结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 试剂与器材

1.1.1 试剂 呋喃西林原料购自福州总院。聚乳酸-羟基乙酸共聚物由济南岱罡生物科技有限公司

收稿日期: 2012-04-10; 修回日期: 2012-05-15

提供, LA/GA = 50/50, 分子量 20000, 无定型聚合物, 玻璃化转变温度为 45 ~ 55 °C, 特性黏数 IV (dl/g) 范围: 0.1 ~ 3.0。

1.1.2 器材 硅橡胶导尿管由扬州江扬特种橡塑制品有限公司生产; 试验仪器包括电子精密天平(奥豪斯上海公司); THZ-C 台式恒温振荡仪(太仓市华美仪器厂); Wasters 2695 高精度溶剂与样品智能管理系统和 Wasters 2996 二级管阵列检测器。

1.2 试验方法

1.2.1 制备新型尿管样品 将导尿管从中剖开, 用打孔机制成直径 6 mm 的圆片, 分别用丙酮、无水乙醇、去离子水超声波振荡清洗 15 min, 干燥箱内室温下干燥直至溶剂完全挥发。取 0.5 g 聚乳酸-羟基乙酸共聚物溶于由丙酮:乙醇 = 1 : 1 组成的 20 ml 溶剂中, 将 0.2 mg 的呋喃西林加入, 混匀溶解, 3000 r/min 离心, 过滤取上清。用浸涂提拉法将导尿管材料膜片浸入该溶液, 匀速拉出, 置干燥箱内室温下干燥直至溶剂完全挥发。

1.2.2 检测呋喃西林的紫外光谱图 采用 Wasters 2996 二级管阵列检测器对呋喃西林药物进行 200 ~ 400 nm 波长的紫外光谱扫描获得紫外光谱图, 用以确定改良高效液相色谱法(RP-HPLC)检测所用波长。

1.2.3 测定呋喃西林溶液中的药物含量 使用 RP-HPLC 测定溶液中的呋喃西林含量: 以 Hyper-sil C18 (150 mm × 4.6 mm, 10 μm) 色谱柱, 乙腈:水(15 : 85)为流动相, 流速为 1.0 ml/min, 检测波长 374 nm。精密称取呋喃西林 20.00 mg, 置于 100 ml 量瓶中, 加蒸馏水溶解并稀释至刻度, 摇匀。精密吸取上述溶液 2.0、6.0、10.0、14.0、20.0 ml, 分别置于 50 ml 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 分别进样 20 μl, 记录色谱峰面积, 对浓度和其相应的峰面积进行回归分析。

1.2.4 测定新型尿管的药物释放曲线 取药物涂层导尿管样品(圆片 5 片)置具塞容量瓶中, 精密加入磷酸盐缓冲液(pH7.4)2 ml, 密塞, 将容量瓶置于 37 °C 恒温振荡器中, 按设定时间每日更换新鲜缓冲液, 连续 7 d, 采用 RP-HPLC 测出更换溶液中药物的色谱峰面积, 使用 EXCEL 分析出药物涂层释放曲线。

1.2.5 新型尿管药物释放后浓度的换算方法 根据呋喃西林溶液浓度与色谱峰面积的线性关系换算出呋喃西林涂层尿管药物逐日释放后的相对浓度。

2 结果

2.1 选择 RP-HPLC 检测呋喃西林的紫外波长

紫外光谱扫描发现, 在 261.0、367.8 nm 附近有两个吸收高峰。分别检测样品发现, 260 nm 波长受溶液中的杂质影响明显, 杂质响应值较高, 对试验结果造成很大的干扰, 而 374 nm 波长受杂质响应值极低, 检测效果好, 因此选后者为 RP-HPLC 的紫外检测波长。

2.2 特定浓度呋喃西林溶液 RP-HPLC 检测结果 以 RP-HPLC 测定 0.08 mg/ml 浓度呋喃西林的峰保留时间为 7.1 min, 峰面积为 3 662 135。

2.3 呋喃西林溶液浓度与色谱峰面积的关系 测得呋喃西林在 8 ~ 80 μg/ml 的色谱峰面积, 浓度分别为 8.00、24.00、40.00、56.00 及 80.00 μg/ml 时, 峰面积为 3.662 × 10⁶、10.852 × 10⁶、18.328 × 10⁶、26.944 × 10⁶ 及 36.629 × 10⁶。回归方程为: A = 4.6464 × 10⁵C - 4.5961 × 10⁴, r = 0.9990, 线性关系良好。

2.4 新型尿管药物涂层释放曲线 在 37 °C 恒温振荡器连续 7 d 的释放过程中, 采用 RP-HPLC 测出释放的药物色谱峰面积, 换算出药物释放浓度和药物保留浓度, 色谱峰面积及药物保留浓度都随时间的延长而逐渐减少。新尿管药物涂层释放曲线比较符合 2 阶多项式 y = 38 320 × X² - 720 661 × X + 4 × 10⁶, r = 0.9969。见表 1。

表 1 不同药物释放天数的新型尿管色谱峰面积与药物浓度分布

Table 1 The catheter peak area of HPLC and drug concentration and the number of days of drug release

药物释放天数(d)	峰面积 (×10 ⁵)	药物浓度(%)	
		保留浓度	释放浓度
0	36.620	100.00	0.00
1	29.673	81.03	18.97
2	23.562	64.34	35.64
3	16.851	46.02	53.98
4	14.524	39.66	60.34
5	9.562	26.11	73.89
6	7.395	20.19	79.81
7	4.231	11.55	88.45

3 讨论

3.1 确定干预环节 置入尿管后阻碍了尿液对尿道的冲刷作用易使尿道口附近的细菌逆行侵入尿道, 置入的尿管作为人体异物容易引起细菌驻留、形成生物膜以躲避人体免疫机制的杀伤作用, 致使细菌生长蔓延, 成为 CAUTI 的基础和反复感染的病原菌^[2]。定期进行尿道口清洁和消毒以阻止细菌侵入是目前能够采取的预防方法, 细菌一旦进入尿道口该方法则防护无效。可见, 阻止细菌进入尿道, 阻

止其在尿管表面驻留并形成生物膜是有效干预 CAUTI 的关键环节,使用抗菌尿管是最容易想到、且多方尝试的干预方法,问题在选择何种抗菌物质与缓释技术。

3.2 选择抗菌物质 尿路感染可涉及多种细菌,因此,要求抗菌物质有较广的菌谱覆盖面。目前国内使用氯霉素等抗菌药物涂抹尿管表面的方法,虽然抗菌谱广、效果好^[3],但将全身应用的广谱抗菌药物用于局部预防,在理论上具有容易诱导产生耐药菌株的危险性^[4]。使用纳米银离子修饰涂层尿管,虽然抗菌谱广、杀菌时间长,但费用较高、效(价)比仍在论证之中^[5],寻找既不影响全身用药、又经济有效的抗菌物质,仍然是目前研究的重点。呋喃西林抗菌谱较广、价格低廉,可对多种革兰阳性菌、革兰阴性菌的糖代谢过程和氧化酶系统产生干扰作用,导致细菌代谢紊乱而死亡;临床仅用做消毒防腐,用于皮肤及黏膜感染,脓、血及分泌物对其效果无明显影响,对组织几乎无刺激性,是目前常用的膀胱冲洗剂,用其制作抗菌尿管,在使用性质不变的情况下缩小了作用范围,减少了诱导产生耐药菌株的危险性,显然有优越之处。

3.3 使用缓释技术 置管持续时间越长、CAUTI 发生率越高,使用药物缓释技术延长尿管抗菌时间,是预防感染的有效方法。路新卫等^[6]将阿米卡星和蒙脱土结合制成复合材料再与硅橡胶混合制成尿管,使部分阿米卡星插层到蒙脱土片层中间,利用蒙脱土对阿米卡星的层间控释及阴、阳离子间的相互吸引来减缓阿米卡星的释放速度,但仍未达到银尿管的有效抗菌时间,且配合比例会对尿管的物理性能产生影响。鉴于尿管留置时间 >3 d 者感染率显著增加, >14 d 者感染率可达 100.00%;手术后尿管留置时间大部分 <14 d,我们提出以 14 d 为界,将尿管的有效抗菌时间分为短期和长期两种类型,以工艺简单、价格低廉的方法研制适合短期使用的药物缓释尿管,以满足临床之需的假设,并以具有良好生物相容性、无毒、良好成囊、成膜性能和可降解的聚乳酸-羟基乙酸共聚物为载体,以抗菌谱广、价格低廉的呋喃西林为抗菌物质,以现行感染率最低的硅橡胶尿管为基础,使用工艺简单的浸涂提拉法研制成适合短期使用的新型尿管,并对其药物的缓释效果进行测定。

3.4 测定缓释效果 在选定 RP-HPLC 使用的紫外光波长和工作参数、测定呋喃西林色谱峰面积与浓度关系回归方程的基础上,建立了呋喃西林含量

的测定方法,测得新型尿管涂层的药物含量随时间缓慢减少,幅度逐渐变缓,第 7 天下降为 11.55%。表明新型尿管实现了药物缓释效果,但缓释速度较快。这是由于该试验是以 5 片药物涂层导尿管样品加入 2 ml 缓冲液置 37 °C 恒温振荡使药物释放、每日更换新鲜缓冲液的方法进行,膜片与缓冲液之间的药物量比和浓度差均与实际不符,加速了药物的释放速度。而实际情况是留置导尿期间,尿管对尿道壁的机械性刺激使尿管与尿道黏膜之间有一薄层分泌物,厚度以 μm 计,总量 <1 ml,由于尿道失去尿液的冲刷使分泌物长期稳定,有利于提高尿管周围的药物浓度,缩小尿管与黏液之间的浓度差,对尿管的药物释放产生负反馈,使释放速度减慢,有效抗菌时间延长。因此认为,新型尿管的药物缓释时间在实际使用中会成倍延长,完全可以达到预防短期留置尿管感染所需的药物有效抗菌时间,尿管单次外涂药物虽无缓释作用,但其抗菌疗效还可持续 >7 d 似为这一推论的佐证^[3],我们将对这一推论进行确认性研究。

综上所述,以 14 d 为界将尿管的有效抗菌时间分为短期和长期两种类型,以聚乳酸-羟基乙酸共聚物为载体,呋喃西林为抗菌物质,使用浸涂提拉法研制的新型尿管实现了药物缓释效果,有望用于预防短期留置尿管感染。

参考文献

- [1] Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, et al. Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* [J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(1): 26-59.
- [2] 朱元元,徐峰. 留置导管内细菌生物膜感染的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(1): 115-117.
- [3] 杨丽娴,林楚芳,马惜珍,等. 导尿管外涂氯霉素预防尿路感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(9): 1012-1014.
- [4] Lai KK, Fontecchio SA. Use of silver-hydrogel urinary catheters on the incidence of catheter-associated urinary tract infections in hospitalized patients [J]. Am J Infect Control, 2002, 30(4): 221-225.
- [5] Plowman R, Graves N, Esquivel J, et al. An economic model to assess the cost and benefits of the routine use of silver alloy coated urinary catheters to reduce the risk of urinary tract infections in catheterized patients [J]. J Hosp Infect, 2001, 48(1): 33-42.
- [6] 路新卫,韦莉萍,朱全红,等. 抗菌硅橡胶导尿管材料的合成及其性能[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12: (41) 8091-8094.