

## 米托蒽醌缓释复合人工骨体外释放度考察

景利 曾仁杰 孙伟张 刘清<sup>1</sup>(成都军区总医院药剂科 成都 610083; <sup>1</sup> 贵阳医学院药理学系 93 级实习生 贵阳 550000)

**摘要 目的:** 考察羟基磷灰石陶瓷为药物载体、蜂蜡为阻滞剂制备的不同浓度蜂蜡包裹的米托蒽醌缓释复合人工骨(DHAQ- PHA- WAX) 与未包裹蜂蜡的米托蒽醌人工骨(DHAQ- PHA) 的体外释药规律。**方法:** 可见分光光度法于 660nm 处测定包裹与未包裹蜂蜡的米托蒽醌- 人工骨每天的释药量。**结果:** DHAQ- PHA 与 DHAQ- PHA- WAX 的溶出速率有显著差异( $P < 0.05$ )。**结论:** DHAQ- PHA- WAX 可有效地控制药物的释放。

**关键词** 羟基磷灰石复合人工骨; 蜂蜡; 米托蒽醌; 溶出速率

## Study on the dissolution of mitoxantrone in mitoxantron- hydroxylapatite ceramic composites in vitro

Jing Li, Zeng Renjie, Sun Weizhang, Liu Qing (Department Pharmacy of Chengdu General Hospital of PLA, Chengdu 610083)

**ABSTRACT OBJECTIVE:** To investigate the drug- releasing regularity in vitro of variable concentration mitoxantrone, which wax in a mitoxantrone hydroxylapatite ceramic composite encapsulated with wax (DHAQ- PHA- WAX) and DHAQ- PHA without the wax. hydroxylapatite ceramic was used as drug carrier and wax as inhibitor. **METHODS:** The released drug concentration per- day was determined by visible spectrometry at  $\lambda = 660\text{nm}$ . **RESULTS:** There was a significant difference ( $P < 0.05$ ) between DHAQ- PHA dissolution velocity and DHAQ- PHA- WAX. **CONCLUSION:** Releasing of DHAQ could be controlled with DHAQ- PHA- WAX.

**KEY WORDS** hydroxylapatite ceramic composite, wax, mitoxantrone, rate of drug- releasing

羟基磷灰石陶瓷具有良好生物相容性, 成骨速度快, 可容骨组织长入和形成化学键性结合以达永久性生物学固定的目的<sup>[1]</sup>, 同时, 它也是一种新型药物载体。我们用具有理想生物相容性的管型羟基磷灰石陶瓷(porous hydroxylapatite, PHA) 为药物载体, 内载对 Ridgway 骨肉瘤<sup>[2]</sup>有明显抑制作用的广谱低毒的抗癌药物米托蒽醌(mitoxantrone, DHAQ) 进行体外释药实验。由于 PHA 的孔径为 300 $\mu\text{m}$ , 孔隙率为 38.1%, 虽有利于骨长入, 但药物释药过快。为了延滞药物的扩散和溶出, 我们选用蜂蜡为阻滞剂, 制备不同浓度蜂蜡包裹的 PHA, 对装载

药物 DHAQ 的 DHAQ- PHA- WAX 进行体外释药实验。

### 1 材料、药品与仪器

#### 1.1 材料与药品

管型羟基磷灰石陶瓷(平均孔径 300 $\mu\text{m}$ , 孔隙率 38.1%, 直径 4~5mm, 长 10mm, 四川大学生物材料研究所); 蜂蜡(上海试剂二厂, 批号 890616); 米托蒽醌(成都制药六厂, 批号 970226); 石油醚(四川蓬溪炼油厂, 批号 951102, 沸程 60~90 $^{\circ}\text{C}$ )。

#### 1.2 仪器

DU-70 型分光光度计(美国贝克曼公

司); GB11241- 89 电热恒温水浴系箱。

## 2 实验方法

### 2.1 控释人工骨的制备

将蜂蜡石油醚加适当温度使成一定浓度的溶液, 加入定量药物( 50mg/ 枚) 制成过饱和溶液, 将 PHA 浸入其中, 超声振动排气适时, 逐渐降温形成 PHA 蜂蜡药物缓释系统的制品, 用石油醚溶解清洗掉 PHA 表面蜂蜡, 杀菌处理, 定性定量和无菌检查, 合格者为成品。

### 2.2 标准曲线的绘制<sup>[2]</sup>

精密称取 105℃干燥恒重的 DHAQ0. 006g, 置于 10ml 容量瓶中, 加适量无水甲醇溶解, 用蒸馏水稀释至足量, 摇匀, 分别量取 0. 06、0. 1、0. 15、0. 2、0. 25、0. 3、0. 35ml 于 10ml 容量瓶中, 用蒸馏水稀释至刻度, 摇匀, 以蒸馏水为空白对照, 于 660nm 处测定吸收度, 以浓度  $C$  对吸收度值  $A$  作线性回归, 得回归方程:  $A = 36. 93C + 0. 0558(r = 0. 9991, n = 5)$ 。

### 2.3 体外释药实验

将 DHAQ- PHA- WAX 置于 5ml 释药介质蒸馏水中, 释放过程在( 37±1) ℃下恒温, 24h 更换一次释放介质, 于 660nm 处测定吸收度值  $A$ , 将测得的数值代入标准曲线方程, 计算药物的释放速率。在终止体外释药实验后, 取出 DHAQ- PHA- WAX 置于 10ml 释药介质中, 于 60℃左右使残余药物释出, 测定  $A$  值, 代入标准曲线方程求出残余药物浓度。

## 3 结果与讨论

选用蜂蜡为阻滞剂改变 PHA 的多孔结构, 优点是医用蜂蜡是骨科常用制剂—骨蜡的主要成分, 也是优良的药物阻滞剂, 来源极其丰富。蜂蜡包裹 PHA 后, 形成疏水性微脂粒, 阻塞和占据 PHA 的海绵状连通孔道。蜂蜡与 PHA 共同形成复合药物缓释骨架, 通过蜂蜡的生物降解和 PHA 孔径孔隙率共同实现药物的缓慢释放。本药物缓释系统实现了以不同蜂蜡浓度调节药物释放速度, 又依靠蜂蜡的生物降解和溶蚀作用而不影响新骨的长入, 来确保大孔径、高孔隙率的 HA 骨架的骨修补优势, 实现优良骨修补和有效药物治疗的双重目的。不同蜂蜡浓

度 DHAQ- PHA 的体外溶出度测定见图 1。

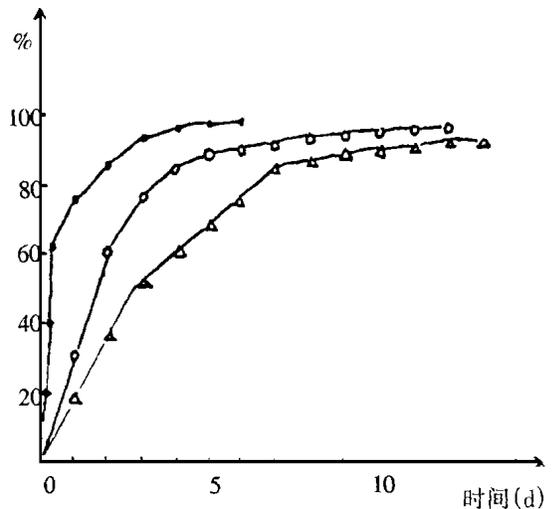


图 1 米托蒽醌缓释人工骨 Q- t 曲线图

●未包裹蜂蜡 ○包 20% 蜂蜡 △包 30% 蜂蜡

DHAQ- PHA 的释药速度快, d1 释药量 37. 39mg, 释放百分率为 74. 78%, d3 释药量 45. 0mg, 释放百分率达 90%, 包裹 20% 蜂蜡的 DHAQ- PHA- WAX d1 释药 15. 59mg, 释放百分率为 31. 17%, d3 释药 38. 5mg, d6 释药达到 90%; 而包裹 30% 蜂蜡的 DHAQ- PHA- WAX d1 释药 9. 68mg, 释药量为 19. 36%, d6 释药 34. 88mg, d10 释药量达 90%。由此可见, 包裹蜂蜡的人工骨释药时间为未包裹蜂蜡的 2~ 3. 3 倍。由方差分析可知, 蜂蜡浓度不同, 药物溶出有显著差异( 见表 1)。随蜂蜡浓度增加, 药物溶出减缓。

表 1 米托蒽醌缓释复合人工骨溶出百分率方差分析表

方差来源	自由度	离差平方和	方差	F	P
组间	2	4309. 99	2154. 99		6. 18 < 0. 05
组内	15	5227. 96	348. 53		

### 参考文献

- 1 彭德清, 曹毅力, 涂洪章等. 复合材料人工骨修复长骨大段缺损实验研究. 中华骨科杂志, 1992, 12( 1): 15
- 2 张志荣, 廖工铁, 钱文景等. 米托蒽醌毫微球体外释药规律考察. 华西医科大学学报, 1994, 25( 4): 384

( 收稿: 1999- 02- 01)