

具有药物缓释功能的磷酸钙骨水泥的研究进展

黄 粤 刘昌胜

(华东理工大学技术化学物理研究所,上海 200237)

摘 要:磷酸钙骨水泥作为一种新型的骨修复材料,以其生物相容性高和易塑形的特点得到了材料界和医学界的广泛关注。利用药物定点缓释,将抗癌或消炎等药物引入磷酸钙骨水泥中,能达到骨修复与治疗的双重目的。本文综述了具有药物缓释功能的磷酸钙骨水泥的研究进展,包括材料的理化特性和药物缓释机理的研究。研究表明,对不同药物采取合适的包埋技术,并通过调节骨水泥的厚度、药物包埋量等条件可达到药物控制释放的目的。
关键词:磷酸钙骨水泥,骨修复,药物缓释

1. 引 言

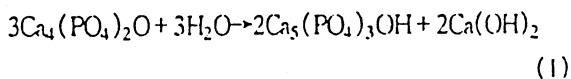
磷酸钙骨水泥(calcium phosphate cement, CPS)是一种新型的骨修复材料,由几种磷酸钙盐粉末组成,能在人体环境和温度下自行固化并准确塑型,并最终转化为羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP)^[1]。CPS作为目前唯一能自行固化并产生骨再生效果的骨骼修复材料,以其生物相容性高和可任意塑性的特性,得到了国际材料界和医学界的重视,成为当今生物材料的研究热点之一,并逐步试用于临床^[2]。试用结果表明,该材料对于骨缺损的修复是相当有效的。但应用中发现有两点须进一步改进:1)在肿瘤切除后的骨缺损治疗过程中,肿瘤细胞不一定清除干净,肿瘤细胞有可能局部转移从而导致治疗不彻底,旧病复发;2)若待植入部位感染,治疗效果差。目前,将聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, PMMA)与抗生素的结合用于靶向给药治疗骨与深部软组织的感染已进行了广泛的研究^[3],由于PMMA生物相容性差及固化过程的强放热使结果很难如意,但这一功能材料的设计是值得借鉴的。基于此,将抗癌或消炎等药物引入CPC中,利用药物定点缓释以提高治疗效果、简化用药方式、降低毒副作用^[4],使材料在填充修复的同时也具有进一步治疗的目的。因

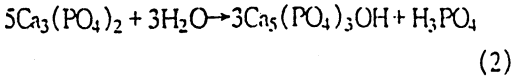
此,具有药物缓释功能的磷酸钙骨水泥的开发成功将使该材料的性能跃上一个新的台阶,应用前景更加广阔。目前国外学者对这方面的研究日益增多,但尚停留在摸索阶段,而国内则涉足甚少。主要原因是:第一,CPC水化固化机理复杂,引入药物的复合作用研究很少;第二,CPC微结构变化复杂,在这种多孔介质中的物质扩散动力学研究还不深入。但这一新体系的巨大优势和潜力必然推动该项研究的深入开展。本文将主要评述CPC体系中药物缓释的最新研究进展。

2. CPC体系药物缓释技术

2.1 CPC材料

CPC是由固相和液相组成的复合体系,其中固相至少含除HAP以外的两种磷酸钙盐,磷酸钙盐包括磷酸四钙(tetracalcium phosphatem, TECP)、 α -磷酸三钙(α -tricalcium phosphate, α -TCP)或 β -磷酸三钙(β -tricalcium phosphate, β -TCP)、二水磷酸氢钙(dicalcium phosphate dihydrate, DCPD)、无水磷酸氢钙(dicalcium phosphate anhydrate, DCPA)等^[5]。其水硬化过程是基于以下反应:





目前研究较多的是 TECP 分别与 DCPD 及 DCPA 组成的两个体系,因为这两个体系的凝结时间较合理(5~30 分钟)且抗压强度较高(约 30~70MPa)。对这类体系的 CPC 材料的制备、水硬化机理及体外生物学评价等研究结果表明^[6],材料不但操作方便,而且生物相容性好,可在人体环境中逐步被组织吸收并产生骨头再生效果。

2.2 药物在 CPC 中的包埋

药物的控制释放是一新兴的研究领域,已在医学、生物、农业及日常生活中得到了广泛应用。它的应用解决了传统的周期性给药方式所产生的受药体系内药物浓度忽高忽低、易产生毒副作用、药物半衰期短和利用效率低等问题,使药物在受药体系内长期维持有效浓度^[7]。

对通常应用的控制释放体系,一般可分为四类:(1)扩散控制体系;(2)化学控制体系;(3)溶剂化体系;(4)磁控制体系。其中,扩散控制体系在制作和应用方面均比其它体系优越,是目前研究最多、应用最广的体系,一般分为基体(Matrix)和容器(Reservoir)两种形式。将药物引入 CPC,根据包埋方式的不同,可分为以下两种体系(如图 1):

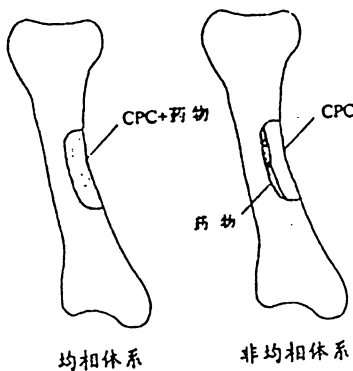


图 1 药物在 CPC 中的包埋方式

a) 均相体系(Matrix 型)

该体系是将少量药物粉末与 CPC 粉末混合后,用固化液调和,使药物均匀地分散在固化

体中。由于药物被置于骨水泥固化环境中,它有可能直接参与水化反应从而对固化过程产生影响,因此这类体系仅限于对 CPC 固化过程和材料性能的影响小并在固化环境中能保持活性的药物,如消炎痛(indomethacin)^[8]、万古霉素(vancomycin)^[9]等。

b) 非均相体系(Reservoir 型)

该体系是将药物粉末压片后包埋在材料浆体中,形成非均相的复合结构。由于药物与固化体的接触有限(仅在压片体表面),药物对于固化过程影响甚微,因此对所使用的药物的条件相对不太苛刻,这使得那些临床中疗效颇佳但对 CPC 固化产生不利影响的药物的包埋成为可能,比如巯嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)^[10]、阿司匹林(aspirin)^[11]等。从图 1 可知,由于非均相体系中药物包埋在 CPC 底层,药物缓释完毕后会留下较大的空穴,对整个体系的抗压强度产生不利影响。

2.3 药物引入的影响

CPC 作为一种用于骨修复的生物水泥材料,其性能包括物理性能和生物相容性,而后者只能在前者的研究基础上进一步开展。因此,在材料的基础研究阶段,主要以凝结时间和抗压强度及其发展作为材料的考察指标。

对于 CPC 药物缓释体系来说,考察药物的引入对骨水泥固化过程的影响是均相包埋可行性分析的关键因素之一。目前应用较多的测试手段主要有:X-衍射、差热、红外色谱、水泥稠度测试及强度测试等。

对含有 5% 消炎痛的骨水泥均相体系的研究表明^[8],消炎痛的存在并没有对 CPC 固化过程产生不利影响。不仅如此,固化后的 CPC 比直接合成的 HAP 表现出了更强的亲和力。另外,其凝结时间不但没有延长,反而有所减小。而对于含有 5% 扑热息痛(paracetamol)、硫酸庆大霉素(gentamycin sulphate)的均相体系,凝结时间则明显延长,从而不利于该均相体系的临床应用。研究表明,药物的物理化学性质对固化过程的影响非常显著。例如,缓退痛的引入大大加速了固化反应,使之成为高早强骨水泥,其原因目前还不清楚。由此可见,由于许多药

物的结构、性质复杂,对固化过程的作用机理目前需进一步系统的研究。

利用 Vickers 强度仪可对 CPC 的药物缓释体系进行机械强度的测试。结果表明,不同药物的影响及其变化是有区别的。例如,分别含牛胰岛素 (bovine insulin) 和牛白朊 (bovine albumin) 的 CPC 体系强度变化如表 1^[12]:

表 1 药物对材料强度的影响

样品	缓释前强度 (MPa)	缓释后强度 (MPa)
TECP-DCPD (无药物)	25.8±0.8*	-
含 0.5% 牛胰岛素	18.7±2.0	17.9±2.4
含 1% 牛白朊	17.4±3.2	34.0±1.7

* 标准误差 (n=5)

从表 1 可知,在缓释前,这两个载药体系的材料强度都有不同程度的降低,这是因为药物的存在减少了 CPC 药物间的接触点的缘故。但缓释后则出现了差异,含 0.5% 牛胰岛素的 CPC 强度继续下降,而含 1% 牛白朊的 CPC 强度则成倍增长 (由原来的 17.4±3.2MPa 升至 34.0±1.7MPa)。另外,在消炎痛体系的研究中也发现了与牛白朊类似的强度先降后升的现象^[8],据推测,这可能是由于药物与 CPC 表面作用的不同所引起的,强度持续下降则是因为 HAP 表面活性低而使空穴未能得以充填或药物的存在促进了水化产物的溶解;而强度先降后升是由于 CPC 与药物接触面有较高的活性,药物释放后留下的空穴为 HAP 晶粒的生长提供了空间,并形成了更稳定、更致密的相。另外,有些药物引入后,由于形成新的网络结构,增强了材料内部的接触点,也可能使材料的抗压强度有一定的提高。

3. 药物缓释动力学模型研究

对均相与非均相两种体系,由于药物包埋方式的不同,从而导致了药物缓释特征的差异。通过对药物缓释动力学的研究,掌握药物在 CPC 体系中的缓释规律,实现 CPC 中药物释放的控制,将具有较高的理论价值和现实意义。

3.1 均相模型

早在五、六十年代, Higuchi 等人对均相体系的质量传递进行了研究,并建立了这种体系的一维假稳态传质动力学模型 (即 Higuchi 模型)^[13]:

$$M_t = A \sqrt{C_s \frac{D_i \epsilon}{\tau} (2C_d - \epsilon C_s) t} \quad (4)$$

$$K = A \sqrt{C_s \frac{D_i \epsilon}{\tau} (2C_d - \epsilon C_s)} \quad (5)$$

式中 M_t 为溶质在 t 时刻下释放量; A 为传质面积; D_i 为溶质扩散系数; C_s 为溶质溶解度; C_d 为溶质浓度; ϵ 为孔隙率; τ 为曲折度; K 为 Higuchi 常数。

此模型作了以下假设:

- (1) 稳态释放;
- (2) 药物装填量远大于其在基体中的饱和溶解度;
- (3) 药物均匀分散,颗粒直径相对于扩散平均自由程小得多;
- (4) 扩散阻力集中于致密的膜相;
- (5) 释放环境为一完全无限渗剂;
- (6) 基体本身既不溶胀也不收缩。

Higuchi 模型过于简化,从而同真实的释放过程有一定的偏差。之后,很多研究者对该模型作了大量的改进工作,如 Baker^[14]描述了药物装填量小于其在基体中的饱和溶解度的情况, Cobby^[15]等建立了不同的几何形状和实验条件下的模型;袁静华^[16]提出了完全非稳态模型。但这些模型在指导剂型研制时,仍暴露出很多不足: Baker 模型适用范围小,并未在 Higuchi 模型基础上取得突破; Cobby 模型是经验化关系式,缺乏理论指导意义;袁静华模型中含有待定参数,难以实验确定。

3.2 非均相模型

Fick 最早提出了描述二元扩散体系中任意组元的分子扩散的经验公式,即 Fick 定律:

$$M_t = -D_i \frac{dc}{dz} \quad (6)$$

式中 dc/dz 为该组元沿坐标 z 的浓度梯度,对于 CPC 材料介质中充满了空隙或孔洞,

极大影响了药物在物质中扩散,经修定的模型为^[17]

$$Mt = -\frac{D_i K \epsilon \Delta c}{\tau} \frac{dc}{dz} = -\frac{D_i K \epsilon \Delta c}{\tau} \frac{1}{l} \quad (7)$$

式中K为渗透分布系数,当环境中流体与空隙中流体相同时,K的值为1; Δc 为药物内外浓度差;l为水泥层的厚度。

4. 影响药物缓释的因素

载药磷酸钙骨水泥的控制释放涉及因素很多^[18],如体系的几何因素、药物物理化学参数、骨水泥材料结构参数、药物的装填量、添加剂、生物学因素等等,若用单独考虑某些因素的作用而建立宏观的理论模型来指导实际应用是不够的。

就目前模型研究还不够完善的情况下,通过缓释动力学实验进行工艺探索,有助于加深对过程的认识,进一步推动模型研究。近几年来,国外许多学者对载药磷酸钙骨水泥体系的影响因素进行了大量的体外研究,并有动物实验和组织学评价的报道^[9]。结果表明,实现CPC体系药物释放的控制是可行并且有效的。

4.1 骨水泥厚度的影响

由非均相模型知,释放速率与骨水泥厚度成反比,当孔隙率 ϵ 与曲折率 τ 恒定时,对于一定厚度的水泥层,药物释放速率一定,释放量与时间成正比。考察硫嘌呤的非均相CPC体系的释放特性(如图2)发现^[10],当水泥层厚度一定时,实际测得的药物释放速率并未呈直线。这表明在骨水泥层中的微结构发生了改变,表现为孔隙率 ϵ 和曲折率 τ 的变化,这可能是由于HAP在模拟体液(simulated body fluid, SBF)相对于水化产物HAP为过饱和状态从而在孔内结晶生长所造成的^[19]。

图3描述了消炎痛的均相体系中CPC厚度对缓释速率的影响。研究表明^[8],药物释放量达90%所需时间随厚度的增大而延长。另外,由该图可知药物缓释速率 dMt/dt 随厚度增加,在整个过程的变化是平缓、稳定的。可见,增加骨水泥厚度有利于延长药物作用并达

到稳定释放的效果。

药物释放量 (mg)

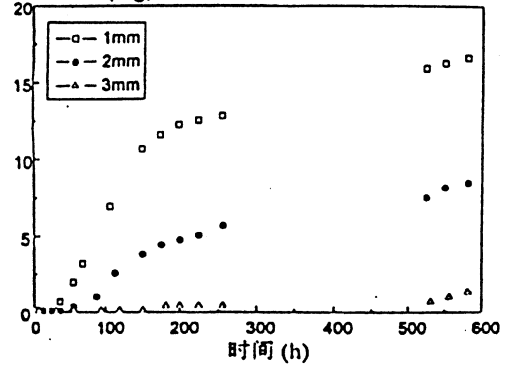


图2 非均相体系中水泥厚度对缓释速率的影响

药物释放量 (mg)

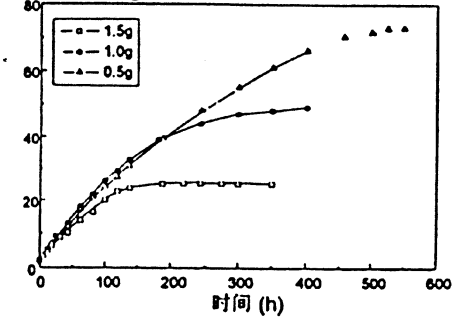


图3 均相体系中水泥厚度对缓释速率的影响

比较两个体系的释放曲线可知:在非均相体系中,由于药物要渗过整个骨水泥层,因而在缓释中有一段“时滞”;均相体系则迅速“见效”并稳定释放。从这一点看,均相体系是优于非均相的。

4.2 药物含量的影响

药物释放量 (mg)

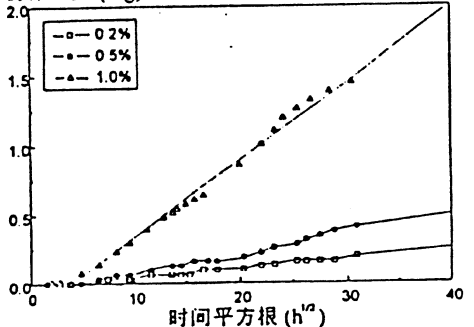


图4 均相体系中药物包埋量对缓释速率的影响

均相体系中药物含量 C_d 的大小与缓释过程传质推动力密切相关。以牛白朊为例,分别对 0.2%、0.5% 和 1% 药物含量的 CPC 体系进行缓释研究(如图 4)^[12]。从方程(4)可知 C_d 与 K^2 成线性关系, C_d 越大, K 越大, 即缓释速率越大。

4.3 固液比的影响

CPC 浆体中液相作为颗粒间的粘结剂和水化反应的载体,其含量的高低对材料结构的影响很大。固液比 P/L 越小, ϵ 越大,这是由于提高液量增加了颗粒间距。对硫嘌呤非均相系的研究表明(如图 5),固液比越小,药物缓释速率越大^[20]。阿斯匹林非均相体系也得到类似的结论^[11]。

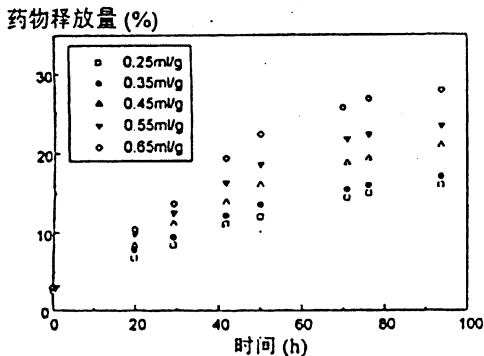


图 5 均相体系中固液比对缓释速率的影响

4.4 生物学因素的影响

具有药物缓释功能的 CPC 材料最终将应用于临床,因此生物学因素是研究中不可忽视的方面。例如,以 SBF 代替磷酸缓冲液作为缓释环境后发现,由于 SBF 中 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 等离子的存在使材料中 HAP 的转化率增大, ϵ 下降,因而降低了缓释速率。又如,将材料附着在牛骨上,由于骨上的活性蛋白质促进了 HAP 的降解,又使 ϵ 升高从而加速了缓释^[21]。这些因素的存在也使得缓释机理更加复杂。

以上是目前研究者着重考察的 CPC 药物控制的影响因素。由于这一体系的复杂性,还有一些因素也需进一步探索。例如, Hamanishi^[9]认为 HAP 品种结晶度的不同会导致药物缓释速率的差异; Borner^[22]在研究了 β -

TCP 体系时发现 SO_4^{2-} 的浓度将对固化体的微结构(特别是曲折度 τ)产生影响。

5. 结语

综上所述,具有药物缓释功能的 CPC 是集骨修复和治疗于一体的新型生物材料,其开发是骨修复结合治疗的有效途径。对不同药物采取合适的包埋技术,并通过调节骨水泥的厚度、固液比、包埋量等条件可达到药物控制释放的目的。这些研究结果对临床应用将有较强的指导意义。同时需在以下方面进行改进:1)进一步研究药物与骨水泥的复合作用机理,为材料设计提供理论指导;2)拓展药物释放控制的途径和手段,从而达到药物高效、稳定、长期释放的目的。这些正是今后研究的重点。

参考文献

- [1] Brown W E, Chow L C. A New Calcium Phosphate, Water - setting Cement, in: Cement Research Progress. Brown P W Ed. American Ceramic Society, 1986. 352~379
- [2] Constantz B R, Ison I C, Fulmer M F et al. Science, 1995, 267: 1796~1799
- [3] Salvati E A, Callaghan J J, Brause B D, Klein R F, Small R D. Clin Orthop, 1986, 207: 83~94
- [4] 樊东辉, 斌红莲等. 武汉工业大学学报, 1995, 17(4): 109~111
- [5] 刘昌胜, 沈卫等. 化工进展, 1996, (1): 10~14
- [6] 刘昌胜. 新型骨修复材料—磷酸钙骨水泥的制备及其应用基础研究[学位论文]. 华东理工大学, 1996, (7)
- [7] 李又欣, 冯新德. 高分子通报, 1991, (1): 19~26
- [8] Otsuka M, Matsuda Y, Suwa Y, Fox J L, Higuchi W I. J. Pharm. Sci., 1994, 83(5): 611~615
- [9] Hamanishi C, Kitamoto K, Tanaka S, Otsuka M, Doi Y, Kitahashi T. J Biomed Mater Res, 1996, 33: 139~143
- [10] Otsuka M, Matsuda Y, Fox J L, Higuchi W I. Pharm. Pharmacol. Lett., 1995, 1: 18~20
- [11] Otsuka M, Matsuda Y, Suwa Y, Fox J L, Higuchi W I. J. Pharm. Sci., 1994, 83(2): 259~263
- [12] Otsuka M, Matsuda Y, Suwa Y, Fox J L, Higuchi W

- I. J. Pharm. Sci., 1994, 83(2): 255~258
- [13] Higuchi T. J. Pharm. Sci., 1961, 50(10): 874~875
- [14] Baker R Y, et al. Controlled Release of Biologically Active Agents. Plenum Press, 1974
- [15] Cobby J, I Mayersohn M, Walker G C. J. Pharm. Sci., 1974, 63(5): 725~737
- [16] 袁静华, 王绍亭. 化工学报, 1991, 2: 225~230
- [17] 李汝辉. 传质学基础. 北京航空学院出版社, 1987.9
- [18] 徐铜文, 王绍亭. 国外医学生物医学分册, 1994, 17(4): 137~141
- [19] Fox J L, Higuchi W I, Fawzi M B and Wu M S. J. Colloid. Int. Sci., 1978, 67: 312~330
- [20] Otsuka M, Matsuda Y, Fox J L, Higuchi W I. J. Pharm. Sci., 1995, 84(6): 733~736
- [21] Otsuka M, Nakahigashi Y, Matsuda Y, Fox J L, Higuchi W I. J. Pharm. Sci., 1994, 83(11): 1569~1573
- [22] Marc B, Lemaire J, et al. J. Pharm. Sci., 1997, 86(5): 565~572

Study on Calcium Phosphate Cement as Drug Delivery System

Huang Yue Liu Changsheng

(Institute of Technical Chemistry and Physics, East China University of Science and Technology)

Abstract: Calcium phosphate cement (CPC), as a novel biomaterial for repairing bone defects, has proved to be attractive because of its high biocompatibility and self-setting capability. Several recent studies have shown that CPC could also be used as a delivery system for antibiotics and anticancer drugs to provide an efficient solution for the repair and treatment of bone diseases. In this paper, the research of CPC as drug delivery system has been generally introduced in respects of its physicochemical properties and mechanism of drug release. The results suggest that the controlled delivery of drug could be attained by choosing the reasonable implanting operation and adjusting the parameters, such as the thickness of cement, the amount of drug and so on.

Key words: calcium phosphate cement, bone repair, drug delivery

(上接第 41 页)

- [20] Hirotsaki N, Akimune Y, Mitomo M. J. Am. Ceram. Soc., 1993, 76: 1892
- [21] Becker P F. J. Am. Ceram. Soc., 1991, 74: 255
- [22] Toriyama M, Hirao K, Brito M E, Watari K, Kawzaki S. New Ceramics (in Japanese), 1997, 4: 33

Gas-Pressure Sintering of β - Si_3N_4 and α - Si_3N_4 with β - Si_3N_4 Addition

Zhang Baolin Zhuang Hanri Luo xinyu Li Wenlan

(Shanghai Institute of Ceramics, Chinese Academy of Sciences)

Abstract: Gas-pressure sintering of β - Si_3N_4 and α - Si_3N_4 with β - Si_3N_4 addition is reviewed. β - Si_3N_4 exhibits a sintering ability compatible to α - Si_3N_4 . Using β - Si_3N_4 as starting powder facilitates the control of the microstructure and the improvement of Si_3N_4 ceramics. Addition of β - Si_3N_4 into α - Si_3N_4 can manipulate the microstructure of GPs Si_3N_4 .

Key words: gas-pressure sintering, β - Si_3N_4 , microstructure, mechanical properties