

# 萘普生钠/磷酸钙骨水泥药物缓释体系的研究

黄 粤, 刘昌胜\*, 邵慧芳, 肖艳平

(华东理工大学技术化学物理研究所, 上海 200237)

**摘要** 目的: 研究以磷酸钙骨水泥为载体、定点缓释萘普生钠的体系, 为该体系的临床应用提供指导。方法: 载药磷酸钙骨水泥固化后, 用 X 衍射、凝结时间测试等方法评价其操作特性, 用紫外光谱研究药物在 37℃ 模拟体液中的缓释动力学。结果: 药物的引入未影响材料的操作性能, 该体系的药物缓释符合 Higuchi 模型。结论: 对药物采取适当的包埋, 并通过调节固液比、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; 萘普生钠

磷酸钙骨水泥 (calcium phosphate cement, CPC) 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, 准确定型, 并最终转化为羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HAP)<sup>[1]</sup>。CPC 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这两种特性的统一, 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<sup>[2]</sup>。该材料对骨缺损的修复相当有效, 但应用中发现, 若待植入部位感染, 治疗效果差, 特别是对于骨科大中型手术 (如脊柱手术等), 一旦发生感染, 其危害将是灾难性的<sup>[3]</sup>。将聚甲基丙烯酸甲酯 (polymethylmethacrylate, PMMA) 与药物的结合治疗研究表明<sup>[4]</sup>, 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, 利用 CPC 固化过程温和的特点, 将萘普生钠 (sodium naproxen, SN) 引入材料中, 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<sup>[5]</sup>, 使材料在填充修复的同时也具有消炎抗菌、解热镇痛、抗风湿的治疗作用, 可使该材料的性能跃上一个新的台阶, 应用前景更加广阔。目前国内外尚无对这一体系研究的报道。

## 材 料 和 方 法

### 1 仪器与药品

501 型超级恒温器; HHBII360 型恒温培养箱;

收稿日期: 1999-04-05

基金项目: 国家“863 计划”项目资助 (715-009-0100)

\* 联系人 Tel: (021)64251358, Fax: (021)64251308,

E-mail: cslu@npc. haplink. com. cn

GS12-2 型电子恒速搅拌器; 722 型光栅分光光度计; PHSW-3D 型 pH 计。萘普生钠: 药用级 (浙江仙居制药三分厂); 磷酸钙骨水泥: 药用级 [上海瑞邦生物材料有限公司, 由磷酸四钙 (tetracalcium phosphate, TECP) 与无水磷酸氢钙 (dicalcium phosphate anhydrate, DCPA) 组成]; 盐酸: AR (上海振兴试剂厂); 氯化钾: AR (上海振兴试剂厂); 氯化钠: AR (上海彭镇营房化工厂); 磷酸二氢钾: AR (宜兴第二化学试剂厂); 磷酸氢二钠: AR (江苏太仓化工二厂); 蜂蜡: AR (上海试剂二厂)。

### 2 药物在 CPC 中的包埋

将药物粉末以一定比例与 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 (图 1)。调和成浆, 充入圆柱形不锈钢模具 ( $D=12\text{ mm}$ ) 中, 置入 37℃, 相对湿度 100% 的恒温培养箱中 48 h, 取出后以蜂蜡密封样条底面与侧面。

### 3 凝结时间的测定

将调和成的 CPC 浆体填入  $H=10\text{ mm}$ ,  $D=6\text{ mm}$  的小玻璃管中, 放入 37℃、100% 湿度环境中, 采用净浆稠度及凝结时间测定仪 (维卡仪) 测量凝结时间。

### 4 固化体成分的测定

将固化 24 h 的样品进行 X-射线衍射相组成分析。

### 5 模拟体液的配制

NaCl 8 g, KCl 0.2 g,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  1.44 g,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.24 g, 溶于水 800 mL 中, 经 pH 计检测、盐酸稀液调 pH 至 7.4, 定容至 1 000 mL, 即为实验所用之模拟体液。

### 6 药物溶出速率的测定

药骨水泥经密封后, 置入装有 37℃ 模拟体液缓

释装置中,以适当时间间隔取样。用紫外分光光度法,在 235.8 nm 处测量其浓度,药物浓度  $C$  ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )与吸收度  $A$  的线性回归方程 ( $n=10$ ) 为  $C=6.776\times A-0.481$  ( $\gamma=0.9992$ )。

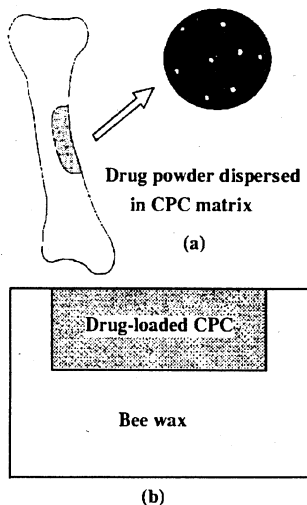


Fig 1 Application of sodium naproxen (SN)-loaded calcium phosphate cement (CPC). (a) Clinical application: implanted into bone defect *in vivo*; (b) Experiment model: sealed by bee wax *in vitro*.

图 1 表明,载有 SN 的 CPC 是一基体型药物缓释体系,即药物(SN)均匀分布于材料(CPC)中。图 1(a)表示该体系在临床中应用情况;图 1(b)表示样品成型后以蜂蜡密封,研究其体外一维缓释动力学。

## 结果与讨论

### 1 萘普生钠对 CPC 凝结时间的影响

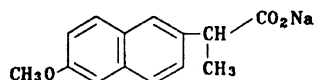
凝结时间是 CPC 材料的最重要的物理性能,它可以衡量手术操作可行性<sup>[6]</sup>。对含有萘普生钠的骨水泥研究表明(表 1),随着药物含量的增加,CPC 的凝结时间有所延长。

Tab 1 Influence of sodium naproxen (SN) on the setting time of calcium phosphate cement (CPC) at different drug amounts

Drug amount/%	Setting time / min
0	9.5
3	11
5	12
10	26

研究表明,药物对 CPC 固化过程的影响主要分 3 种作用机理:物理填充、化学反应和物理化学作

用,其作用是由该药物的物理化学性质所决定的。对于萘普生钠来说,其结构式为:



该药物化学结构稳定,同时具有一定的极性,其作用特别表现在浆体絮凝结构的改性上,它能吸附在 CPC 粉末表面,从而掩盖了水化反应的部分活性中心,使材料的凝结时间随药物含量的增加而延长。从临床应用的角度看,萘普生钠在 CPC 中的含量不宜超过 5%。

### 2 萘普生钠对 CPC 水化产物的影响

如图 2 所示,在含药 CPC 的衍射峰里无明显的萘普生钠衍射峰,这是由于药物在骨水泥水化过程中转化为无定型相了。与纯水泥比较无差别,表明萘普生钠药物在 CPC 固化后的相组成上未产生影响或其影响很小,表明药物作用只发生在水化凝结阶段,并未对水化终产物产生影响。

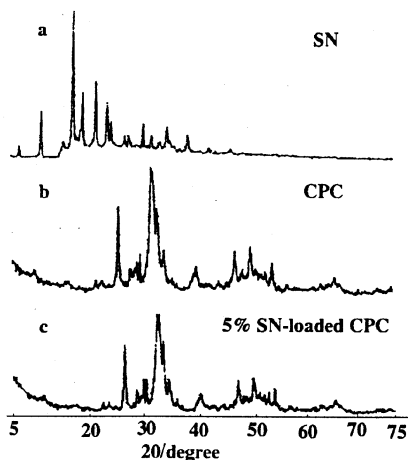


Fig 2 X-ray diffraction profile: Influence of sodium naproxen (SN) on the hydration product of calcium phosphate cement (CPC). (a) SN drug powder; (b) Hardened CPC without SN; (c) Hardened 5% SN-loaded CPC.

### 3 药物缓释量与时间的关系

Higuchi 等<sup>[7]</sup>对基体型药物扩散控制体系进行了研究,并建立了该体系的一维假稳态传质动力学模型:

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

式中  $M_t$  为药物在  $t$  时刻释放量;  $A$  为传质面积;  $D_i$  为药物扩散系数;  $C_s$  为药物溶解度;  $C_d$  为药物在单位体积基体中的含量;  $\epsilon$  为孔隙率;  $\tau$  为曲折度。该

模型表明,在假稳态下,药物在基体中的释放量( $M_t$ )与时间的平方根( $t^{1/2}$ )成正比。

图3为萘普生钠5%载药量的均相缓释与时间的关系,其固液比为2.0。结果表明,萘普生钠的缓释速率与时间的平方根成正比,与缓释模型吻合。但缓释后期的速率与推导的模型存在一定的差异,这种情况可能是由于骨水泥微孔结构的变化所致。当药物释放后,所留下的空间由液相补充,此时水泥发生溶解沉积的再水化过程,从而使得孔结构更为致密,药物缓释速率下降。

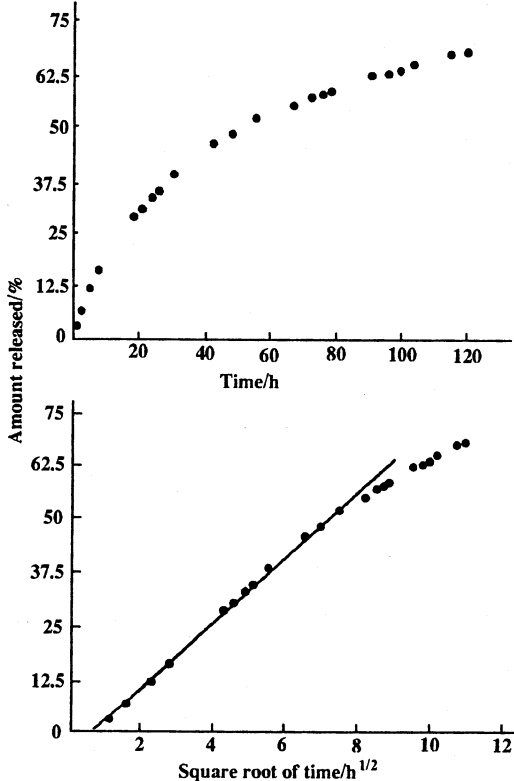


Fig 3 Drug release profile *in vitro*: release rate was proportional to square root of time. Mass of powder = 0.80 g, Drug amount = 5 wt %, P/L = 2.0.

#### 4 固液比的影响

将两份含量为5%的药物骨水泥混合粉末0.8 g分别用2.0和2.7的固液比调和塑形。实验数据经线性拟合,得到的直线斜率反映了缓释速率,考察这个系数的变化,便可得到模型的参数变化的信息情况。

固液比较小时,CPC在水化时留下的空间距离拉大,当固化液随蒸发等作用减少时,它所占的空间仍然存在,因而液量的增加会相应地增加孔隙率,从

而缓释量相应提高。图4表明,固液比由2.7变为2.0时,其斜率值也相应增加。但固化液与孔隙率究竟遵循怎样的定量关系,尚需进一步的研究。

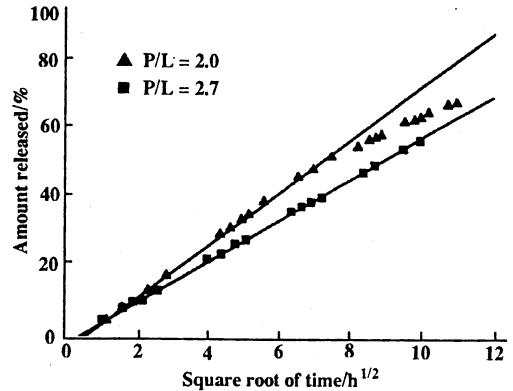


Fig 4 Drug release rate of SN-loaded CPC at different powder-to-liquid ratios *in vitro*. Mass of powder = 0.80 g, Drug amount = 5 wt %.

由此可见在缓释前期符合模型给出的关系,表明影响药物缓释速率的内在因素是水泥内部的微孔特性,包括孔隙率和曲折率,而固化液体积是通过改变水泥的结构来达到控制目的。其后部分的缓释在固液比2.0的情况有下降的趋势,同样是由于水泥的微孔结构发生了改变,即药物的扩散和晶体的二次生长导致水泥微结构的变化。

#### 5 药物包埋量的影响

图5为3%和5%药物包埋量的缓释曲线,结果差别明显,3%缓释速率比5%缓释速率要低,这是由于增加药物包埋量提高了传质推动力。这两种含量下的缓释线性较好,并基本吻合 Higuchi 模型。

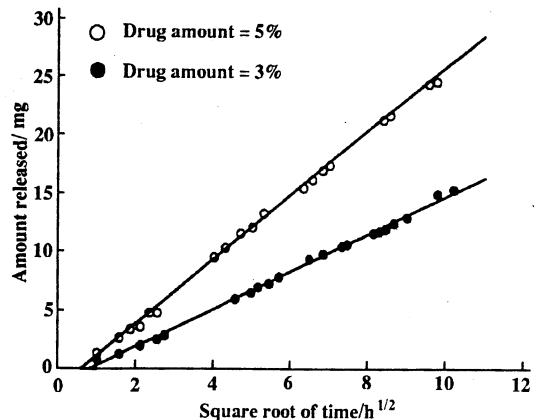


Fig 5 Drug release rate of SN-loaded CPC at different drug amounts *in vitro*. Mass of powder = 1.00 g, P/L = 2.0.

## 6 骨水泥厚度的影响

图6为含5%萘普生钠的厚度分别为5.1 mm及2.6 mm的药物缓释图。结果表明萘普生钠的药物缓释速率与骨水泥厚度基本无关。即在临床应用中,当药物在CPC中的百分含量一定时,其释放速率仅与释放面积A成正比,不会随填充处厚度而改变。

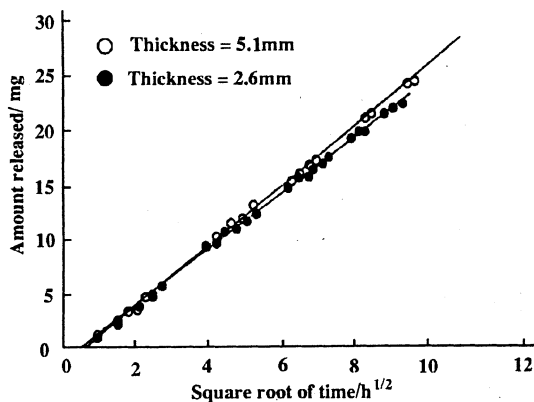


Fig 6 Drug release rate of SN-loaded CPC at different thickness of samples *in vitro*. Drug amount = 5 wt%, P/L = 2.0.

综上所述,萘普生钠的引入未对磷酸钙骨水泥的固化产生负面影响;缓释动力学研究发现,固液比、药物包埋量对缓释速率的影响较大,实验结果与

模型较好地吻合。萘普生钠与CPC的复合体系完全可以达到缓释过程可控,药物高效、稳定、长期释放的目的。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,对其开发是骨修复结合治疗的有效途径。本文研究结果对临床应用将有较强的指导意义。

## 参 考 文 献

- 1 Brown WE, Chow LC. A new calcium phosphate, water-setting cement. In: Brown PW, ed. *Cement Research Progress*. Ohio: American Ceramic Society, 1986. 352 ~ 379
- 2 Constantz BR, Ison IC, Fulmer MF, *et al.* Skeletal repair by *in situ* formation of the mineral phase of bone. *Science*, 1995, **267**:1796
- 3 许树柴, 陈文治. 硫酸妥布霉素骨外科临床应用观察. 中国抗生素杂志, 1996, **21**:398
- 4 Salvati EA, Callaghan JJ, Brause BD, *et al.* Reimplantation in infection, elution of gentamicin from cement and beads. *Clin Orthop*, 1986, **207**:83
- 5 樊东辉, 戴红莲, 刘雁, 等. 药物载体研究的现状和发展前景. 武汉工业大学学报, 1995, **17**:109
- 6 沈卫, 刘昌胜, 顾燕芳. 磷酸钙骨水泥的水化反应、凝结时间及抗压强度. 硅酸盐学报, 1998, **26**:129
- 7 Higuchi T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J Pharm Sci*, 1961, **50**:874

# STUDY ON SODIUM-NEPROXEN-LOADED CALCIUM PHOSPHATE CEMENT AS DRUG DELIVERY SYSTEM

Huang Yue, Liu Changsheng, Shao Huifang and Xiao Yanping

(Institute of Technical Chemistry and Physics,  
East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

**ABSTRACT** **AIM:** To study a novel drug delivery system based on calcium phosphate cement (CPC) *in vitro* with sodium naproxen (SN) as a model drug. **METHODS:** After SN-loaded CPC was hardened, the properties of the material were evaluated by X-ray diffraction and setting time test. UV was used to measure *in vitro* drug release from CPC pellets into simulated body fluid at 37°C. **RESULTS:** SN did not affect the properties of CPC, and the drug release was found to agree with the Higuchi equation. **CONCLUSION:** The controlled delivery of drug could be attained by choosing the reasonable implanting operation and adjusting the parameters, such as the ratio of powder to liquid, the amount of drug and so on.

**KEY WORDS** calcium phosphate cement; bone repair; drug delivery; sodium naproxen