

# 肝靶向米托蒽醌白蛋白微球的研究

张志荣 钱文 \*

(华西医科大学药学院, 成都 610041)

**提要** 用乳化—热固化法制备了米托蒽醌白蛋白微球, 并对其形态、大小及其分布、微粉学性质、载药性能、体外释药、稳定性和体内分布进行了研究。结果表明, 该载药微球的平均算术径为  $0.99 \mu\text{m}$ , 平均表面径为  $1.24 \mu\text{m}$ , 平均容积径为  $1.44 \mu\text{m}$ ; 表观载药量为  $2.558\% \pm 0.101\%$ ; 有效载药量为  $1.503\% \pm 0.127\%$ ; 包封率为  $92.82\% \pm 4.60\%$ ; 体外释药符合双相动力学规律, 释药方程为  $1 - Q = 0.6428e^{-0.2132t} + 0.3988e^{-0.00150t}$  ( $\gamma_1 = -0.9951, \gamma_2 = -0.9982$ );  $T_{1/2\alpha} = 3.250 \text{ h}$ ,  $T_{1/2\beta} = 461.7 \text{ h}$ ; 室温放置 3 个月, 微球形态、药物含量等均无明显变化。HPLC 测定表明, 小鼠尾 iv 该微球 20 min 内即有  $77.6\% \pm 1.38\%$  的药物浓集于肝脏, 具有明显的肝靶向性。提示米托蒽醌白蛋白微球有可能提高米托蒽醌的抗肝癌效果和降低其全身毒副作用。

**关键词** 米托蒽醌; 白蛋白微球; 高效液相色谱法; 靶向给药系统

米托蒽醌(mitoxantrone, DHAQ)对原发性肝癌有效, 虽其心脏毒性较阿霉素(adriamycin, ADR)小<sup>[1]</sup>, 但仍存在骨髓抑制、脱发等全身毒性<sup>[2]</sup>。因此, 在用 DHAQ 治疗肝癌时, 理想的给药剂型是肝靶向制剂。作者曾以国内外临床应用多年可生物降解的医用胶材料  $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯为载体材料研制了米托蒽醌聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒, 并证明有明显的肝靶向性, 明显提高了其抗肝癌效果<sup>[3~6]</sup>。为了丰富 DHAQ 靶向制剂的剂型, 我们选用有良好人体

亲和性的牛血清白蛋白(BSA)为载体材料, 制备了米托蒽醌白蛋白微球(mitoxantrone-bovine serum albumin-microspheres, DHAQ-BSA-MS), 以期通过静脉给药后快速被肝摄取, 并在肝脏缓慢释药, 以提高抗肝癌疗效和降低 DHAQ 的全身毒性。该项工作国内外尚未见报道。

## 实 验 部 分

### 1 仪器与药品

D40-2F 型电动搅拌器(杭州仪表电机厂); Sartorius 1712 型电子天平(德国); CQ-250 型超声波清洗器(上海超声波仪器厂); TGL-16G 型

本文于 1996 年 2 月 29 日收到。

\* 深圳红十字医院药剂科

台式高速离心机(上海医用分析仪器厂); XSP-18S 光学显微镜(江南光学仪器厂); S-450 型电子扫描显微镜(日本日立); SHZ-88-1 型台式水浴恒温振荡器; UV-250 型分光光度计(日本岛津); LC-10A 高效液相色谱仪(日本岛津)。

米托蒽醌(质量符合中国卫生部颁试行标准, 成都制药六厂生产); 牛血清白蛋白(电泳纯, 上海长阳生化制药厂); 胃蛋白酶(1:2500, Sigma 公司); Tween-80, 药用; 蓖麻油为化学纯; 抗坏血酸、无水乙醇、乙醚、氯仿等为分析纯。

## 2 米托蒽醌白蛋白微球制备工艺研究

### 2.1 基本工艺的确定

米托蒽醌具有较好的水溶性和热稳定性, 选择乳化-固化法制备 DHAQ-BSA-MS。为使所制得的 DHAQ-BSA-MS 表面最大限度地保留游离氨基和羧基, 以利在 DHAQ-BSA-MS 表面化学交联半乳糖残

基或单克隆抗体(这一研究正在进行), 我们选择热固化法固化 DHAQ-BSA-MS。参考文献方法<sup>[7]</sup>, 经预试初步确定制备工艺为: 以蓖麻油为油相, DHAQ 用少量稀盐酸溶解后与牛血清白蛋白水溶液混匀作为水相, 制备初乳。另取蓖麻油加热后作为固化介质。固化后用乙醚洗去蓖麻油。

### 2.2 热固化条件的优化

热固化的条件如固化温度和固化时间决定白蛋白微球表面及内部结构, 直接影响药物释放的快慢, 为制得合乎要求的 DHAQ-BSA-MS, 以微球载药量、回收率和洗脱率[(表观载药量 - 有效载药量)/表观载药量 × 100%]为指标, 对固化温度(3 个水平 125, 145 和 165°C)及固化时间(2 个水平为 10 和 30 min), 在其它条件固定的情况下, 采用独立因素及水平的考察法优化了热固化条件。结果见表 1。

Tab 1 Results obtained by various emulsion-heating solidification

Parameter	125°C		145°C		165°C	
	10 min	30 min	10 min	30 min	10 min	30 min
Apparent drug loading ( $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ )	26.82	24.38	25.32	16.27	15.32	10.63
Embedding ratio (%)	99.32	90.30	93.76	60.26	56.74	39.38
Wash out ratio (%)	68.81	58.41	47.33	42.28	45.07	22.00
Effective drug loading ( $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ )	8.37	10.14	13.34	9.38	8.42	8.29

结果显示, 145°C 热固化所得微球有效载药量较 125°C 和 165°C 为高。145°C 固化 10 min 微球的有效载药量比固化 30 min 者高, 故选择热固化条件为 145°C 固化 10 min。

### 2.3 米托蒽醌白蛋白微球的优化制备工艺

经以上初选和优选, 确定 DHAQ-BSA-MS 的优化制备工艺为: 取蓖麻油适量为油相, 取 DHAQ 用少量  $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶解后, 与 25% 牛血清白蛋白的水溶液混匀, 搅拌( $4000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ )将其缓缓加入油相, 加完后继续搅拌约 5 min, 25°C 以下超声匀化 10 min, 得初乳。另取蓖麻油适量, 加热至  $145 \pm 5^\circ\text{C}$ , 在搅拌下( $2000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ )将初乳缓缓加入, 恒温继续搅拌约 10 min, 置冷水浴中搅拌至冷。倾去油相, 用乙醚洗涤沉淀数次, 用生理盐水洗涤两

次, 干燥, 即得蓝色 DHAQ-BSA-MS 固态粉末。

## 3 米托蒽醌白蛋白微球的性质

### 3.1 DHAQ-BSA-MS 的形态学性质

取 DHAQ-BAS-MS 少许分散于氯仿中, 置扫描电子显微镜下观察(见图 1), 可见其外观园整, 表面较光洁, 大小较为均匀, 无粘连。5 批产品平均算术径为  $0.99 \mu\text{m}$ , 平均表面径为  $1.24 \mu\text{m}$ , 平均容积径  $1.44 \mu\text{m}$ , 最大粒径为  $2.48 \mu\text{m}$ 。

### 3.2 DHAQ-BAS-MS 的载药性质

测定 DHAQ-BAS-MS 中 DHAQ 时, 需先用胃蛋白酶消解。DHAQ 在 610 nm 处有最大吸收, 胃蛋白酶溶液和空白微球消解液在 610 nm 处吸收度为零, 故选择 610 nm 为测定波长, 用分光光度法测定 DHAQ-BSA-MS 的载药量。标准曲线方程为:  $A = 0.0068 + 0.4306C$  ( $\gamma = 0.9999$ ),

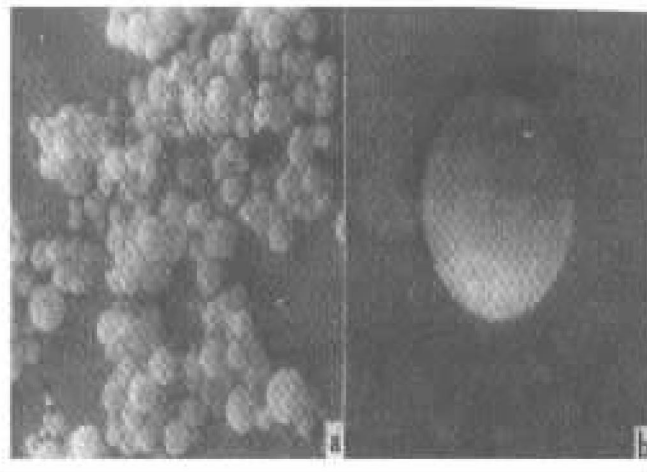


Fig 1 The SEM micrograph (a:  $\times 2\ 000$ , b:  $\times 10\ 000$ ) of DHAQ-BSA-MS.

$C = \text{mg} \cdot 100\ \text{ml}^{-1}$ 。DHAQ 在消解液中的稳定性良好, 3 日内  $\text{RSD} = 0.324\%$  ( $n = 6$ )。高、中、低浓度的方法平均回收率为  $99.38\%$  ( $\text{RSD} = 1.46\%$ ,  $n = 9$ )。测定方法为: 精取 DHAQ-BSA-MS 约  $10\ \text{mg}$ , 加入  $0.5\%$  胃蛋白酶溶液  $10\ \text{ml}$ , 超声振荡  $10\ \text{min}$ , 置  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  恒温振荡消解  $2\ \text{h}$ , 取出, 转入量瓶中, 用去离子水定容, 离心 ( $15\ 000\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ ), 取上清液  $610\ \text{nm}$  测定吸收度, 按标准曲线方程计算载药量。直接取 DHAQ-BSA-MS 测得结果为表观载药量 (apparent drug loading), 用生理盐水振荡洗去 DHAQ-BSA-MS 表面的药物后测得的结果为有效载药量 (effective drug loading), 结果见表 2。

**Tab 2 Embedding ratio between apparent and effective drug loading of DHAQ-BSA-MS (DHAQ  $\text{mg} \cdot 100\ \text{mg}^{-1}$  BSA-MS)**

Batch No.	Apparent drug loading (%)	Effective drug loading (%)	Embedding ratio (%)
960209	2.641	1.540	96.87
960212	2.564	1.481	90.28
960213	2.385	1.475	89.42
960214	2.587	1.686	98.68
960215	2.612	1.334	88.84
Average value	$2.558 \pm 0.101$	$1.503 \pm 0.127$	$92.82 \pm 4.60$

**3.3 DHAQ-BSA-MS 的微粉学性质** 取 DHAQ-BSA-MS 干燥粉末, 用固定圆锥槽法测定休止角; 用量瓶称重法测定堆密度; 将粉末用生理盐水悬浮后, 用沉降管法测定沉降比; 用毛

细管上升法测定亲水性, 结果见表 3。

**Tab 3 The micromeritics natures of DHAQ-BSA-MS**

Batch No.	Angle of repose	Bulk density ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ )	Ratio of sedimentary volume (%)	Hydrophilicity (cm)
960221	58.2	0.7031	45.5	2.31
960223	57.5	0.6935	42.8	2.26
960225	56.3	0.7528	43.2	2.18

**3.4 DHAQ-BSA-MS 的体外释药性质** 参考文献方法<sup>[8]</sup>, 用动态膜透析法考察了 DHAQ-BSA-MS 的体外释药性质。经试验表明, DHAQ 于  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  有氧条件下, 在含  $1\%$  抗坏血酸的生理盐水中稳定, 故以其作为释药介质液。称取适量的 DHAQ-BSA-MS 干燥粉末, 用  $5\ \text{ml}$  介质液将其混悬, 转入处理好的透析袋中 (透析微孔  $\Phi = 0.22\ \mu\text{m}$ ), 扎紧两端, 置于装在具塞锥瓶中的  $50\ \text{ml}$  释药介质液中,  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  恒温振荡 ( $100\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ ), 定时取介质液 (同时补加等量介质), 于  $610\ \text{nm}$  测定吸收度, 按标准曲线计算累积释药百分数 ( $Q$ ), 直至溶出药量不再增加为止 (约  $120\ \text{h}$ )。释药后的微球的形态见图 2,  $120\ \text{h}$  释药曲线见图 3。

经拟合, 4 条释药曲线均可用双指数双相动力学方程描述。其中 b, c, d 3 条曲线的释药方程如下, 曲线 b:  $1 - Q = 0.8767e^{-0.3498t} + 0.1717e^{-0.00606t}$ ,  $\gamma = -0.9965, -0.9737, T_{1/2\alpha} = 1.98\ \text{h}, T_{1/2\beta} = 114.36\ \text{h}$ ; 曲线 c:  $1 - Q = 0.6428e^{-0.2132t} + 0.3988e^{-0.001501t}$ ,  $\gamma = -0.9951, -0.9982, T_{1/2\alpha} = 3.250\ \text{h}, T_{1/2\beta} =$

461.7 h; 曲线 d:  $1 - Q = 0.3120e^{-0.1966t} + 0.6476e^{-0.001717t}$ ,  $\gamma = -0.9591, -0.9928$ ,  $T_{1/2\alpha} = 3.52$  h,  $T_{1/2\beta} = 403.61$  h.

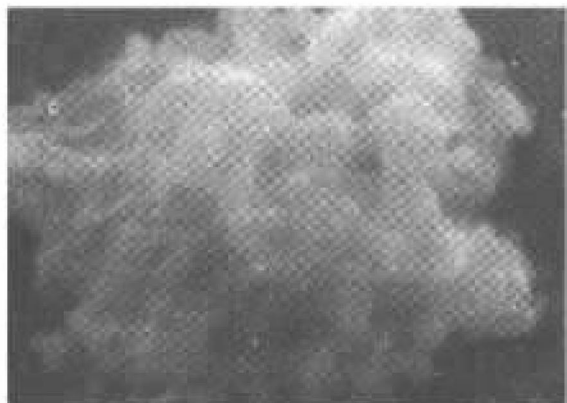


Fig 2 SEM micrograph ( $\times 10\ 000$ ) of DHAQ from released DHAQ-BSA-MS.

**3.5 DHAQ-BSA-MS 的稳定性观察** 取制备的 DHAQ-BSA-MS 干燥粉末 3 批分别密封于安瓿中, 于冰箱(3~5℃)、室温(15~25℃)和

37℃ (RH=75%) 条件下放置, 分别于 0, 1, 2, 3 月取样观察外观、微球形态及 DHAQ 含量, 均无明显变化, 结果见图 4 及表 4。

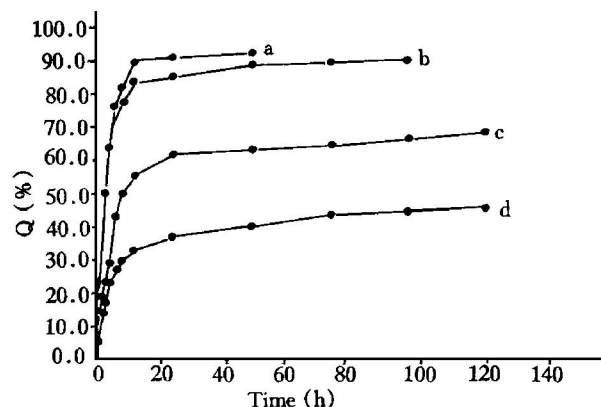


Fig 3 The release profiles of DHAQ (a), DHAQ-BSA-MS prepared at 145℃ heated for 10 min (b), DHAQ-BSA-MS prepared at 145℃ heated for 10 min and washed out the drug on its surface (c), DHAQ-BSA-MS prepared at 165℃ heated for 10 min and washed out the drug on its surface (d).

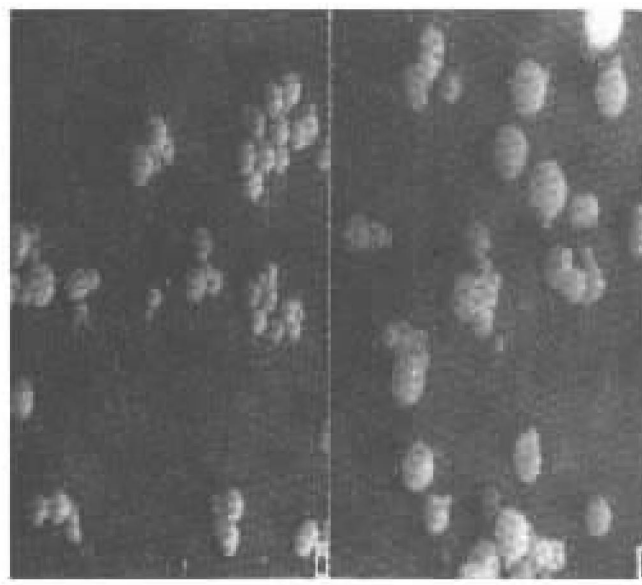


Fig 4 SEM micrograph ( $\times 2\ 000$ ) of DHAQ-BSA-MS kept at 37℃ (RH=75%) for 0 month (a) and 3 months (b).

**Tab 4 The stability of DHAQ content in DHAQ-BSA-MS ( $\mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}$ )**

Batch No.	Time(month)	3~5℃	15~25℃	37℃ (RH=75%)
950704	0	23.71	23.71	23.71
	3	23.00	23.09	22.01
950711	0	20.41	20.41	20.41
	3	19.82	20.21	18.77
951020	0	19.42	19.42	19.42
	3	18.92	18.84	18.04

RH: relative humidity.

**4 DHAQ-BSA-MS 与 DHAQ 注射液在动物体内的分布比较**

**4.1 药品的配制** 取 DHAQ-BSA-MS 用生理盐水混悬, 置 37℃ 恒温水浴振荡 1 h, 离心 ( $15\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ ), 除去上清液, 得除去微球表面附着药物的 DHAQ-BSA-MS (载药量 1.528%, 平均算术径  $1.08\ \mu\text{m}$ )。用 0.1% Tween-80 生理盐水配成  $2.5\ \text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$  的混悬液作为 DHAQ-BSA-MS 混悬液。另取米托葱

酞用生理盐水配成  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$  的注射液作为 DHAQ 注射液。

**4.2 色谱条件** 参考文献方法进行样品预处理<sup>[9]</sup>, 色谱分析柱: Shimpack CLC-ODS( $5 \mu\text{m}$ ,  $150 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm ID}$ ); 预处理柱为 YWG- $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ ( $10 \mu\text{m}$ ,  $15 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm ID}$ ); 流动相: 乙腈—水—冰醋酸(90:60:0.5)内含  $5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  十二烷基硫酸钠, 流速:  $1.0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ; 柱温:  $30^\circ\text{C}$ ; 检测波长:  $242 \text{ nm}$ 。

**4.3 实验方法及结果** 取小鼠 16 只, ♀ ♂ 各半。随机分为两组, 每组 8 只。第一组每只尾 iv DHAQ-BSA-MS 混悬液  $0.2 \text{ ml}$ , 第二组每只尾 iv DHAQ 注射液  $0.2 \text{ ml}$ 。于注射后 20 min 断颈处死, 收集全血并剖取心、脾、肺、肾、胃、脑, 分别称重(血量按体重 8% 计算), 整个器官匀浆后, 分别称取  $0.1 \text{ g}$ , 加内标(阿美萘醌,

ametrantrone, 由美国 National Institutes of Health 提供, 配成  $12 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  甲醇液)  $70 \mu\text{l}$  及甲醇  $0.7 \text{ ml}$ , 超声振荡 10 min,  $15000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 精密分取上清液用甲醇定容为  $1.0 \text{ ml}$ , 取  $15 \mu\text{l}$  进样, 测量 DHAQ 峰( $H_s$ )和阿美萘醌峰( $H_i$ )的峰高, 以峰高比  $R(R = H_s/H_i)$  为定量计算依据, 计算各鼠各脏器中 DHAQ 药量占给药量的百分率。方法线性范围为  $0.0102 \sim 2.040 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ; 最低检测浓度为  $4.08 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,  $S/N = 2$ ; 低、中、高浓度平均回收率为  $99.71\%$  ( $n = 9$ ,  $RSD = 2.25\%$ ), 精密度( $RSD$ ) 分别为  $2.14\%$ ,  $0.458\%$  和  $0.240\%$ ; 标准曲线方程为:  $R = -0.0125 + 0.0037C$  ( $\gamma = 0.9995$ )。两组小鼠测定结果表明 DHAQ-BSA-MS 组有  $77.6\% \pm 1.38\%$  药物集中于肝脏(表 5), 而 DHAQ 组则有  $85.14\% \pm 2.72\%$  药物集中于血液(表 6)。

**Tab 5 Tissue distribution of DHAQ-BSA-MS (% of dose) in mice 20 min after iv injection (0.5 mg DHAQ/mouse)**

Organ	Mouse number								Average value (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Blood	4.28	5.87	3.45	3.85	4.55	4.38	4.21	4.08	$4.33 \pm 0.71$
Heart	1.25	0.92	1.54	0.82	0.91	0.95	1.08	1.23	$1.10 \pm 0.25$
Liver	75.8	75.3	78.3	79.4	77.5	78.2	77.7	78.4	$77.6 \pm 1.38$
Spleen	4.88	5.42	4.91	5.25	4.84	4.52	4.89	5.03	$4.97 \pm 0.27$
Lung	0.54	0.87	0.37	0.81	0.42	0.48	0.74	0.81	$0.63 \pm 0.20$
Kidney	2.68	1.94	0.89	0.93	2.03	1.92	0.91	1.05	$1.54 \pm 0.68$
Stomach	1.03	0.99	1.24	1.15	1.00	0.84	0.95	1.24	$1.06 \pm 0.14$
Brain	1.08	1.21	1.03	1.12	0.57	0.89	1.14	0.92	$1.00 \pm 0.20$
Total	91.64	92.52	91.73	93.33	91.82	92.18	91.62	92.76	$92.20 \pm 0.62$

**Tab 6 Tissue distribution of DHAQ (% of dose) solution in mice 20 min after iv injection (0.5 mg DHAQ/mouse)**

Organ	Mouse No.								Average value (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Blood	85.7	82.8	88.5	81.4	86.3	84.1	83.3	89.9	$85.14 \pm 2.72$
Heart	0.48	1.21	0.14	1.08	1.05	1.01	0.68	0.31	$0.75 \pm 0.40$
Liver	2.56	3.47	3.08	2.74	3.06	2.78	2.84	2.01	$2.82 \pm 0.43$
Spleen	0.13	0.23	0.09	0.11	0.12	0.08	0.05	0.06	$0.11 \pm 0.06$
Lung	2.59	2.85	2.07	2.83	2.87	3.05	2.80	2.41	$2.69 \pm 0.32$
Kidney	1.29	1.32	1.30	1.04	0.53	1.07	1.38	0.98	$1.11 \pm 0.28$
Stomach	0.49	0.87	0.24	0.19	0.37	0.58	0.32	0.34	$0.43 \pm 0.22$
Brain	0.08	0.12	0.21	0.19	0.25	0.05	0.06	0.15	$0.14 \pm 0.07$
Total	93.32	92.87	95.63	89.58	94.55	92.72	91.51	95.26	$93.18 \pm 2.01$

## 讨 论

文献报道,白蛋白微球的载药量低<sup>[7]</sup>,本研究表明,米托蒽醌在白蛋白中的包封率和载药量受固化温度和固化时间影响较大,一般情况下,在投药量一定时,热固化温度低,固化时间短,包封率高,表观载药量高,但有效载药量低,这可能是由于固化温度低、时间短,未能使白蛋白微球表层结构完全固化,当用生理盐水洗脱时,使微球孔隙中药物易于渗出。我们经对固化温度和时间进行优选,确定 145℃ 固化 10 min 为较佳条件,制得有效载药量为 1.503% ± 0.127% (mg DHAQ/100 mg DHAQ-BSA-MS) 的 DHAQ-BSA-MS,虽有效载药量较低,但 DHAQ 的给药剂量小,能符合临床用药剂量要求。但其长期稳定性尚待考察。

在 DHAQ-BSA-MS 中的 DHAQ 含量测定中,采用胃蛋白酶消解后测定 610 nm 吸收度定量的方法。在实验中发现胃蛋白酶对 DHAQ-BSA-MS 的消解只能得到胶体溶液而不能消解至完全澄明,改变胃蛋白酶用量、消解时间和消解温度,均不能改变消解效果。估计是胃蛋白酶对加热变性后的蛋白质的消解效果较差。但考虑到只要微球被消解成蛋白质分子或多肽,或极细小微粒,再经恒温振荡,内包药物是能够溶入消解液的,故采用高速离心,将消解液离心,分取上清液进行含量测定。结果表明该法简便易行。

由图 3 可见,洗去表面药物、未洗去表面药物的 DHAQ-BSA-MS 的释药速度存在显著差别。后者 30 min 左右即有约 20% 药物释出,这不利于药物的有效靶向传输,很可能在到达靶位之前丢失。因此在实际制备中,宜将微球表面药物洗去。从图 3 还可看出,145℃ 固化与 165℃ 固化制得的 DHAQ-BSA-MS 的释药性质也存在显著差别,后者释药缓慢,约 36 h 才能释出 40% 药物,同时由于其有效载药量较前者低,临床上很可能难以达到治疗药物浓度水平,

故 165℃ 固化本品是不可取的。本研究制备的 DHAQ-BSA-MS 的释药曲线(曲线 c),经拟合符合双指数双相动力学规律,即其释药前段(12 h 以前)为快速释药相,后段为缓释相,这种释药特点符合通常的用药原则,即冲击量和维持量原则。对 DHAQ-BSA-MS 与 DHAQ 溶液的体内分布进行了比较研究。结果表明,在给药 20 min 时,二者在小白鼠体内的分布有显著差异,DHAQ-BSA-MS 约有 80% 的药物集中于肝脏,而 DHAQ 溶液则有 85% 以上的药物尚存在于血液中。提示 DHAQ-BSA-MS 有优良而快速的肝脏靶向聚集作用,具有临床应用的可能性和开发价值。关于其在体内的代谢规律和药效学等尚待进一步研究。

## 参 考 文 献

- 1 马云鹏. 抗肿瘤药米托蒽醌. 国外医学—合成药、生化药、制剂分册, 1986, 7:325
- 2 曾昭贤, 包定元, 肖逸, 等. 米托蒽醌的急性毒性研究. 华西医科大学学报, 1989, 20:303
- 3 汪锡安译. 医用高分子. 上海科技文献出版社, 1980: 231
- 4 张志荣, 廖工铁, 侯世祥. 米托蒽醌聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒的研究. 药理学报, 1994, 29:544
- 5 Zhang ZR, Liao GT, Hou SX. Targeting effect study of <sup>3</sup>H-mitoxantrone nanospheres on hepatocellular carcinoma (HCC) model in nude mice. *J Chin Pharm Sci*, 1995, 4:316
- 6 张志荣, 廖工铁, 侯世祥, 等. 米托蒽醌聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒抗肝癌效果初步观察. 华西医科大学学报, 1993, 24:381
- 7 程宇慧, 廖工铁, 侯世祥, 等. 去甲斑蝥素钠白蛋白微球的研究. 药理学报, 1993, 28:384
- 8 张志荣, 廖工铁, 钱文. 米托蒽醌毫微粒体外释药规律考察. 华西医科大学学报, 1994, 25:384
- 9 张志荣, 廖工铁, 叶利民. 柱切换 HPLC 法研究米托蒽醌毫微粒冻干静脉注射剂的药代动力学. 药理学报, 1995, 30【WTBZ】:843

## STUDY ON MITOXANTRONE ALBUMIN MICROSPHERES FOR LIVER TARGETING

ZR Zhang and WJ Qian

(*School of Pharmacy, West China University of Medical Sciences, Chengdu 610041*)

**ABSTRACT** An optimum procedure was established for preparing mitoxantrone albumin microspheres (DHAQ-BSA-MS) with emulsion-heating solidification. The morphology, diameters, drug loading, release characteristics, stability and its distribution *in vivo* of the drug-loaded albumin microspheres were studied. The results showed that the surface was regular, the average diameter was  $0.99 \mu\text{m}$ , mean surface diameter was  $1.24 \mu\text{m}$  and mean volume diameter was  $1.44 \mu\text{m}$ , apparent drug loading was  $2.558 \pm 0.101 \mu\text{g} \cdot \text{mg}^{-1}$  ( $n = 5$ ), effective drug loading was  $1.503\% \pm 0.127\%$  ( $n = 5$ ), embedding ratio was  $92.82\% \pm 6.48\%$  ( $n = 5$ ), and the release characteristics were in accord with “biphasic kinetics equation”:  $1 - Q = 0.6428e^{-0.2132t} + 0.3988e^{-0.00150t}$  ( $\gamma_1 = -0.9951$ ,  $\gamma_2 = -0.9982$ );  $T_{1/2\alpha} = 3.250 \text{ h}$ ,  $T_{1/2\beta} = 461.7 \text{ h}$ . The stability of the drug-loaded albumin microspheres was good after three months storage at room temperature. The results determined by HPLC showed that the drug accumulated about  $77.6\% \pm 1.38\%$  of the dose in the liver 20 minutes after intravenous injection to mice. This indicates that DHAQ-BSA-MS showed remarkable targeting for liver, and it seems to have important value for increasing the antihepatoma effect and decreasing the toxicity of mitoxantrone.

**KEY WORDS** Mitoxantrone; Albumin microspheres; HPLC; Targeting drug delivery system