

文章编号:1001-6880(2016)6-0955-04

介孔分子筛对传统药物的原位载药及缓释研究

朴丽锦,余燕敏,李 华*,周珊珊,夏建新

中央民族大学生命与环境科学学院,北京 100081

摘要:利用原位组装法将水难溶性的治疗冠心病药物槲皮素组装进入到介孔分子筛 MCM-41 孔道中,重点考察了介孔分子筛对药物的原位组装率和缓释率,验证此载药体系的优势。用 X 射线粉末衍射仪、扫描电镜、红外光谱对组装材料进行表征。原位组装法制得的产物载药率最高达到 93% [$m(\text{药物})/m(\text{药物总量})$],与后组装制得产物的组装率 70% 相比,有明显提高;测定体外模拟肠液中的缓释率,可知原位组装的产品释放总量约为 13 h 后基本不再释放,总量大概为 93%,高于后组装产品(87.25%)。实验结果表明 MCM-41 介孔分子筛原位组装槲皮素药物分子有明显优势。

关键词:MCM-41;槲皮素;原位组装;缓释率

中图分类号:O614

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2016.6.024

Preparation and Sustained Release of New Traditional Drug Molecules by Self-Assembly Drug in Mesoporous Silica

PIAO Li-jin, YU Yan-min, LI Hua*, ZHOU Shan-shan, XIA Jian-xin

College of Life and Environmental Sciences, Minzu University of China, Beijing 100081, China

Abstract: Water-insoluble drug for coronary heart disease (CHD), quercetin, was incorporated in MCM-41 channel by using in-situ self-assembly method. The assembling materials were characterized by XRD, SEM and FT-IR techniques. The experimental results proved that drug assembling rate was 93% [$m(\text{drug})/m(\text{total drug})$], much higher than post-assembly method (70%). The release rate of the assemblies was 93% after around 13 h, which was measured in the artificial intestinal fluid. It was also higher than results of post-assembly drug system (87.25%). The results indicated that in-situ self-assembling quercetin/MCM-41 was an ideal system to prepare a controlled-release delivery system.

Key words:MCM-41; quercetin; in-situ assemble; release efficiency

药物缓释是将小分子药物与载体材料以物理或化学方法结合,在体内通过扩散、渗透等方式,将小分子药物以适当的浓度持续地释放出来,从而达到充分发挥药物功效的目的。药物缓释载体是药物缓释体系的重要组成部分,是调节药物释放速率的重要物质,也是影响药效的主要因素。载体材料能够保持稳定的血药浓度、降低毒副作用、延长药效时间、保护药物免受胃酸或胃蛋白酶的降解、掩盖异味等。药物载体材料应具备生物相容性和生物可降解性,从而被机体代谢,对人体无毒副作用。因此药物缓/控释载体材料受到国内外学者的广泛关注^[1-3]。目前已有报道的生物可降解材料有聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)^[4]、壳聚糖(天然聚氨基葡萄糖)^[5]、聚己内酯^[6],欧车前胶-g-聚丙烯酸/凹凸棒粘土/海藻酸

钠复合微球^[7]等。

2001 年,Vallet-Regí 等首次将介孔分子筛应用于药物缓/控释载体材料,迅速成为药物载体材料研究领域新的重要研究方向^[8]。介孔分子筛材料作为孔径介于微孔和大孔之间(2~50 nm)的新型材料,因其自身具备的巨大比表面积和三维孔道结构而被大量研究^[9-14]。其中,M41S 类介孔分子筛因具备有序、规则而可调变的纳米量级孔道结构,高比表面积、可调控的宏观形貌和易于设计的表面性质,使其成为非常理想的药物缓/控释载体材料。介孔分子筛作为载药系统,具有温度、pH 值、离子强度等环境敏感性和药物靶向释放性^[15]。

MCM-41 介孔分子筛属于一维孔道体系,其孔径均匀,具有高比表面积($800\sim1000\text{ m}^2/\text{g}$)和大吸附容量(0.7 mL/g),利于有机分子的吸附和释放。利用其孔道的大小、性质等特点,研究其对药物分子的组装和缓释性能和机理,对开发新型药物缓/控释

载体材料以及药物分子更有效的利用具有十分重要的研究意义。选取传统药物槲皮素^[16]作为缓释研究对象,由人体肠胃吸收,具有较好的祛痰、止咳、平喘作用。此外还有降低血压、增强毛细血管抵抗力、减少毛细血管脆性、降血脂、扩张冠状动脉,增加冠脉血流量,对冠心病及高血压患者有辅助治疗作用,具有非常大的药学研究意义。槲皮素的化学结构示意图如图1所示。

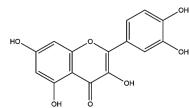


图1 槲皮素结构

Fig. 1 Chemical structure of quercetin

1 材料与方法

1.1 主要试剂

十六烷基三甲基溴化铵(CTAB 分析纯, 上海惠世生化试剂有限公司), 水玻璃(SiO₂: 253.8 g/L, Na₂O: 77.8 g/L, d = 1.33 g/mL, 湖南长岭催化剂厂), 硫酸(H₂SO₄, 化学纯, 北京化工厂), 无水乙醇(分析纯, 北京化工厂), 氢氧化钠(分析纯, 北京化工厂), 槲皮素(C₁₅H₁₀O₇, 分子量 302.24, 国药集团化学试剂有限公司), MCM-41(南京先丰纳米材料科技有限公司), 胰蛋白酶(美国 Sigma 公司)。

1.2 主要仪器

VERTEX70 红外光谱仪, 布鲁克光谱仪器亚太有限公司; V-550 紫外分光光度计, JASCO; XD-2/XD-3 X 射线衍射仪, 北京普析通用仪器有限责任公司; S-4800 扫描电镜, 日本 Hitachi; HY-12 压片机, 天津天光光学仪器有限公司。

1.3 介孔分子筛的合成^[17]与原位组装

十六烷基三甲基溴化铵(2.4 g)在温热条件下溶解于 H₂O(20 mL)中, 缓慢添加水玻璃(4 g), 再缓慢添加槲皮素(0.1 g), 均匀搅拌滴加 10% 的硫酸, 调节 pH = 10, 搅拌 30 min 后将凝胶移到反应釜, 100 ℃晶化 3 d。通过洗涤, 抽滤, 自然干燥得到材料1(实验1)。

除了调换添加水玻璃和槲皮素的顺序, 其他方法一致, 制得材料2(实验2)。

1.4 最大载药量浓度的测定

将 0.1 g MCM-41 分别置于浓度为 3.83、7.65、15.30、20.04、30.60 μg/mL 的 10 mL 槲皮素乙醇溶

液中, 磁力搅拌 4 h, 过滤, 测滤液体积, 取适量滤液用紫外法测定药物的残留量, 用差减法计算出组装体中槲皮素的含量。

1.5 体外药物释放

槲皮素模拟肠液溶液标准曲线建立:

模拟肠液^[18](simulated intestinal fluid, SIF) 0.68 g 磷酸二氢钾溶于 25 mL 蒸馏水中溶解完全后加入 19 mL 0.2 M NaOH 和 40 mL 蒸馏水, 加胰蛋白酶 1.0 g, 混匀, 0.2 M NaOH 调节溶液 pH = 7.5 ± 0.1, 用蒸馏水定容到 100 mL。

称量槲皮素药品 0.03 g, 以模拟肠液为溶剂(加入少量乙醇增加槲皮素的水溶性), 计算并配制一组浓度分别为 6.21、10.83、14.65、22.42、28.04、32.63 μg/mL 的标准溶液, 用液体紫外法测量相应的吸光度, 得出浓度-吸光度标准曲线。将组装体用 3 MPa 压片, 放入模拟肠液进行缓释, 定时测缓释量^[2]。

2 结果与讨论

2.1 XRD 结构表征

将已合成的 MCM-41 样品进行 XRD 表征, 得到图2。可以观察到明显的(100)、(110)和(200)衍射峰, 说明其结构有序性很高, 具有规则的孔道结构。

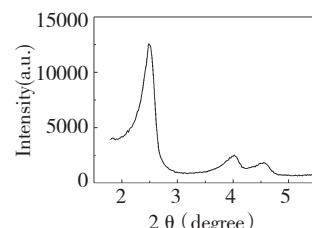


图2 MCM-41 样品 XRD 图谱

Fig. 2 XRD pattern of MCM-41

2.2 组装体系外观形貌分析

图3是煅烧去除模板剂的介孔分子筛组装药物分子后的扫描电镜照片。可以观察到所合成的 MCM-41 为粒状形貌。从图中我们可以看出 MCM-41 组装药物分子后的样品仍然保持良好的形貌。这是由于 MCM-41 具有良好的水热稳定性, 在经过加热、回流、搅拌后仍能保持形貌的完整。图3a 和 3b 分别是用实验一和实验二两种方法原位合成的介孔分子筛, 实验一合成出的介孔材料为大小均匀的棒状形貌, 宽度为 300 nm 左右, 比较规则, 具有良

好水热稳定性。实验二方法所合成出的介孔材料为块状形貌。

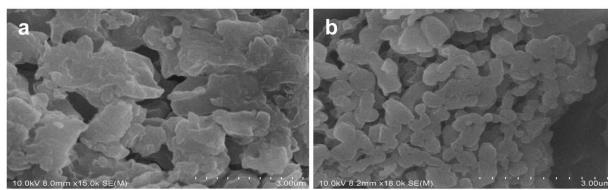


图3 原位组装材料1(a)和原位组装材料2(b)合成的载药系统扫描电镜图

Fig. 3 SEM image of the compound after encapsulation by method 1 (a) and 2 (b)

2.3 组装体系红外光谱分析

对实验一和实验二的原位合成槲皮素/MCM-41组装体系分别进行红外光谱分析,将其谱图进行解析和比较。a为未组装药物的介孔分子筛MCM-41,b、c为不同顺序原位组装体系红外光谱图。对比红外光谱图,b、c显示了槲皮素的羟基、羰基和C-O-C键的伸缩振动峰($3291.07, 1612.62, 1094.20\text{cm}^{-1}$)^[3],波数为 3014.87 cm^{-1} 处的吸收峰归属为苯环的骨架振动吸收峰,在波数为 $2917.16, 2851.14\text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰归属为甲基吸收峰,从这两个红外谱图可知道槲皮素与表面活性剂模板混合参与了介孔分子筛的合成。且与a比较,羟基的波数为 3550 cm^{-1} 发生蓝移,这一蓝移现象是由于药物分子的羟基和介孔分子筛孔壁的硅羟基间发生氢键作用的结果^[4],以上红外光谱分析说明药物分子已经成功的负载到介孔分子筛上。

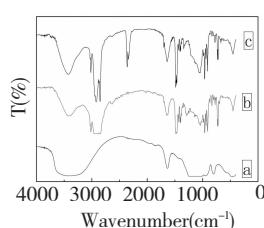


图4 未组装药物的MCM-41(a)、原位合成组装材料1(b)、材料2(c)

Fig. 4 IR spectra of MCM-41 (a) and quercetin-MCM-41 by method 1 (b) and method 2 (c)

2.4 药物分子组装量的关系

如图5所示,当MCM-41的质量为0.1 g时,在一定范围内,槲皮素的组装量随着槲皮素乙醇溶液药物总量(溶液体积相同)的增大而增加,后组装法合成的介孔分子筛最大组装率为37% [$m(\text{药物})/m(\text{药物总量})$]^[2],小于原位合成法的组装量,实验一和实验二都为原位合成法它们的组装量差不多,实验一的最大组装量为93%,实验二的最大组装量为90%。原位合成法优于后组装合成法,且原位合成法更简便,不需通过高温煅烧除掉模板剂,更节能环保,更利于可持续发展,符合科学发展观。

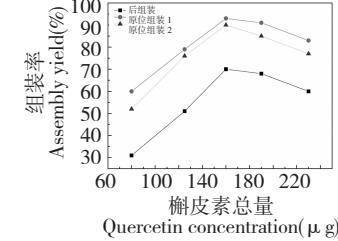


图5 组装量与槲皮素总量的关系

Fig. 5 Storage amount versus quercetin concentration

2.5 缓释功能

采用紫外-可见分光光度法^[19],通过被测物质在紫外-可见光区的特定波长或一定波长范围内光的吸收度,对该物质进行定性和定量分析。做出标准曲线并得到公式,用于槲皮素的释放实验。槲皮素模拟肠液溶液在波长为 208.0 nm 处有最大吸收,标准曲线方程 $\text{Abs} = A + B \times \text{Conc}$, $A = 0.1180$, $B = 0.0198$, $R = 0.992691$ 。

在一定的时间范围内,组装体的缓释率随时间的增加而增加,到达一定时间后保持不变,说明缓释趋近完毕(如图6所示)。

缓释初期由于组装体中槲皮素浓度比外界大,缓释速度快,缓释率随时间逐渐增大;随组装体中槲皮素浓度和外界浓度差逐渐减小,缓释速度减小,缓释率基本稳定,缓释完毕。

在模拟肠液碱性溶液中,后组装法合成介孔分子筛的缓释速度缓慢,释放体系在5 h总共只有释放体系在2 h总共只有27.35%的药物释放出,在9 h内可以释放出87.256%的药物,12 h后基本不再释放。

原位合成方法1的介孔分子筛的缓释速度稍快,释放体系在5 h共有50.95%的药物释放出,在12 h内可以释放出83.92%的药物,13 h后基本不再释放,总量大概为93%。

原位合成方法2的介孔分子筛的缓释速度较实验一缓慢,释放体系在5 h共有49.01%的药物释放出,在12 h内可以释放出80.54%的药物,13 h后基本不再释放,释放总量大概为90%。

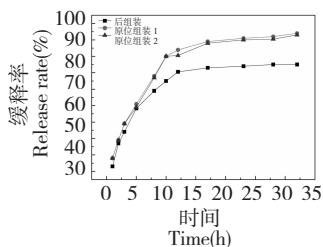


图 6 药物分子缓释率随时间的变化曲线

Fig. 6 Release rate of quercetin

3 结论

本文总结了用不同方法原位合成介孔分子筛 MCM-41 及药物分子槲皮素的组装及缓释规律,为实现介孔分子筛作为药物缓/控释载体乃至最终实现靶向释放药物载体提供了实验依据^[20]。在相同的时间内不同方法合成的介孔分子筛缓释出来的药物量不同,能够组装需要不同缓释速率的药物。同时可以有效减少服药的次数,降低副作用,促进药物的充分吸收,提高药物利用率,有十分积极的作用。原位合成法的组装量剂缓释率更高,更利于药物的组装和缓/控释,因此这种方法更利于对药物有效成分的利用,能更好的利用槲皮素药物分子,达到提高对药物资源的利用率,得到新型的具有药物缓释功能的主客体复合材料。

参考文献

- Yan AX, Li XW, Ye YH. Recent progress on immobilization of enzymes on molecular sieves for reactions in organic solvents. *Appl Biochem Biotech*, 2002, 101: 113-129.
- Li H(李华), Gao TY(高天宇), Lu J(卢婧), et al. Assembling and sustained-release of quercetin encapsulated in mesoporous molecular sieve. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2011, 23: 909-912.
- Qu YF(曲凤玉). A controlled release of drug molecules by assembly and self-assembly drug in mesoporous silica. Changchun: Jilin University, PhD. 2006.
- Qiu D(裘迪), Zhu H(朱宏). Release study of paclitaxel loaded PLGA nanoparticles *in vitro*. *Mater Rev*(材料导报), 2009, 11: 169-170.
- Yang ZM(杨子明), Peng Z(彭政), Zhou M(周敏), et al. Drug-loading chitosan polymer microsphere with targeted and slow-release function and its characteristics. *J Funct Mater* (功能材料), 2013, 12: 1703-1708.
- Hu YJ(胡运玖), Zuo Y(左奕), Wu J(邬均), et al. Preparation and release-study of drug loaded poly(ϵ -caprolacton) microspheres. *Mater Rev*(材料导报), 2015, 2: 29-32.
- Yang HX(杨会霞), Zhang JP(张俊平), Wang WB(王文波), et al. Preparation and the drug release behavior of diclofenac sodium-loaded psylliumg-poly (acrylic acid)/atapulgite/sodium alginate hydrogel composite beads. *Mater Rev*(材料导报), 2012, 2: 1-4.
- Lng TP, Dan AL, Charnay C, et al. The potential of ordered mesoporous silica for the storage of drugs; the example of a pentapeptide encapsulated in a MSU-tween 80. *Chemphyschem*, 2003, 4: 281-286.
- Xu RR(徐如人), Pang WQ(庞文琴). Chemistry-Zeolites and Porous Materials(分子筛与多孔材料化学). Beijing: Science Press, 2004. 126-130.
- Araki H, Fukuoka A, Sakamoto Y, et al. Template synthesis and characterization of gold nano-wires and particles in mesoporous channels of FSM-16. *J Mol Catal A-Chem*, 2003, 199: 95-102.
- Arbiol J, Cabot A, Morante JR, et al. Distributions of noble metal Pd and Pt in mesoporous silica. *Appl Phys Lett*, 2002, 81: 3449-3451.
- Crowley TA, Ziegler KJ, Lyons DM, et al. Synthesis of metal and metal oxide nanowire and nanotube arrays within a mesoporous silica template. *Chem Mater*, 2003, 15: 3518-3522.
- Fukuoka A, Shakamoto Y, Guan S, et al. Novel templating synthesis of necklace-shaped mono and bimetallic nanowires in hybrid organic-inorganic mesoporous material. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 3373-3374.
- Fukuoka A, Araki H, Sakamoto Y, et al. Template synthesis of nanoparticle arrays of gold and platinum in mesoporous silica films. *Nano Lett*, 2002, 2: 793-795.
- Wang X(王晓), Cao Y(曹渊), Xu YQ(徐彦芹), et al. Synthesis and pH-sensitive drug release performance of PAA coating MCM-41. *Mater Rev*(材料导报), 2010, 24: 46-48.
- Sun J(孙涓), Yu SC(余世春). 槲皮素的研究进展. *Chin Med J Res Prac*(现代中药研究与实践), 2011, 3: 85-88.
- Qu FY(曲凤玉), Zhu GS(朱广山), Huang SY(黄世英), et al. Preparation and sustained release of a new water-soluble drug carrier system captopril/si-MCM-41. *Chem J Chin Univ* (高等学校化学学报), 2004, 3(12): 25-27.
- Board of Trustees. The United States pharmacopeia. New York: The United States Pharmacopeial Convention, 1995. 2053-2069.
- Neuzil RW, Priegnitz JW. Process for separating a ketose from an aldose by selective adsorption. US4340724, 1982-7-20.
- Qu FY(曲凤玉), Cui LF(崔凌飞), Huang SY(黄世英), et al. Effect of mesoporous silica pore structure on the release profiles of captopril drug. *Chem J Chin Univ* (高等学校化学学报), 2007, 28(8): 4-6.