

[研究简报]

介孔分子筛孔道结构对药物巯甲丙脯酸释放性能的影响

曲凤玉¹, 崔凌飞¹, 黄世英², 朱广山²

(1. 哈尔滨师范大学化学系, 哈尔滨 150080;

2. 吉林大学无机合成与制备化学国家重点实验室, 长春 130023)

关键词 介孔分子筛; 孔道结构; 巯甲丙脯酸; 释放性能

中图分类号 O614 文献标识码 A 文章编号 0251-0790(2007)08-1440-03

药物的缓/控释制剂具有重要的治疗意义和商业价值, 是现代医药科技和医药工业的重要研究课题. 人们已经研制开发出多种药物的缓/控释载体, 主要有高分子聚合物、生物玻璃和脂质体等. 将介孔分子筛材料用作药物载体的优势在于其具有可调变的纳米级规则有序的孔道结构和可调变的表面性质等, 不但可以通过调节药物组装条件(如组装时间、浓度以及介孔分子筛的各项参数等)来调节药物的组装量, 而且还可以通过对介孔分子筛孔径、形貌、孔道结构、表面性质的调节有效地控制药物分子的释放速率.

目前, 以介孔分子筛作药物载体的研究主要集中在通过调节介孔载体的孔径^[1]、表面性质^[2]、形貌控制^[3]来调节药物分子的释放性能, 或者以“诱导法”释放药物^[4], 而通过使用不同空间结构的介孔分子筛来直接控制药物释放速率的研究则报道很少^[1]. 本文以巯甲丙脯酸为药物模型, 研究了不同孔道结构的介孔分子筛载体的药物释放性能.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器 十六烷基三甲基溴化铵(CTAB, 上海惠世生化试剂有限公司), 水玻璃[SiO₂: 253.8 g/L, n(Na₂O): n(SiO₂) = 1:3.37, ρ = 1.33 g/mL, 湖南长岭催化剂厂], 巯甲丙脯酸(CapH₂, 山东化工研究所), 正硅酸乙酯(TEOS, 天津天泰化学品有限公司), 嵌段共聚物 Pluronic F127 (M_{av} = 12600, EO₁₀₆PO₇₀EO₁₀₆, BASF).

X射线粉末衍射谱(XRD)采用德国西门子 SIEMENS D5005 型 X射线衍射仪测定; 氮气吸附/脱附实验在液氮温度下, 由 Micromeritics ASAP 2010M 分析仪自动完成, 比表面积采用 BET 比表面积测试仪测定.

1.2 实验过程 介孔分子筛载体 MCM-41 的合成方法见文献[5], MCM-48 的合成方法参考文献[6], SBA-16 的合成方法参考文献[7]. 巯甲丙脯酸在 MCM-41 中的组装、释放的定量方法见文献[8].

2 结果与讨论

2.1 粉末 XRD 分析 图 1 为 3 种介孔载体的粉末

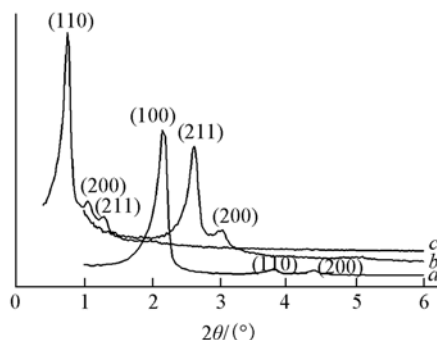


Fig. 1 XRD patterns of MCM-41 (a), MCM-48 (b) and SBA-16 (c)

收稿日期: 2006-10-20.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 29873017, 20101004)资助.

联系人简介: 朱广山(1971年出生), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事无机化学研究. E-mail: zhugs@mial.jlu.ed.cn

曲凤玉(1963年出生), 女, 博士, 教授, 从事无机功能材料研究, E-mail: qufengyu@yahoo.com.cn

XRD 衍射谱图. 图 1 谱线 *a* 中明显出现(100), (110)和(200)衍射峰, 说明该载体为高度有序的六方相(*p6m*)结构^[9]. 由图 1 谱线 *b* 中可以清晰地观察到较强的(211)衍射峰, 同时在 $2\theta = 2 \sim 3^\circ$ 和 5° 处可以分别观察到(220)肩峰和多个重叠衍射峰, 说明该载体是三维立方相(*Ia3d*) MCM-48 结构^[10]. 图 1 谱线 *c* 在 2θ 为 0.76° , 1.05° 和 1.29° 处的衍射峰可归属于立方相(*Im3m*)的(110), (200)和(211)衍射峰, 和文献[11]报道 SBA-16 的 XRD 结果一致.

2.2 氮气吸附/脱附测试分析 图 2 为介孔载体以及药物组装体的氮气吸附-脱附和孔分布图. MCM-41 载药后, 样品的比表面积由 $1211 \text{ m}^2/\text{g}$ 降为 $914 \text{ m}^2/\text{g}$, 孔容由 $1.18 \text{ cm}^3/\text{g}$ 降为 $0.58 \text{ cm}^3/\text{g}$, 孔径由 2.79 nm 降为 2.17 nm . 说明药物分子已经载入到 MCM-41 的孔道中. 载药后 MCM-41 的吸附等温线的形状基本未变, 仍然显示 IV 型吸附等温线, 说明其保持了介孔相结构. 样品 MCM-48 的吸附-脱附等温曲线在相对压力为 $0.2 \sim 0.3$ 之间出现较陡的突跃[见图 2(B)], 载药后由于氮气的吸附量减少, 氮气吸附-脱附等温线下移. CapH₂/SBA-16 的氮气吸附-脱附曲线[图 2(C)], 在相对压力 0.4 处吸附等温线上出现突跃, 亦为 IV 型吸附等温线, 根据滞后环的形状(H2 型)可以判断出是笼状介孔孔道结构, 这与粉末 XRD 结果一致.

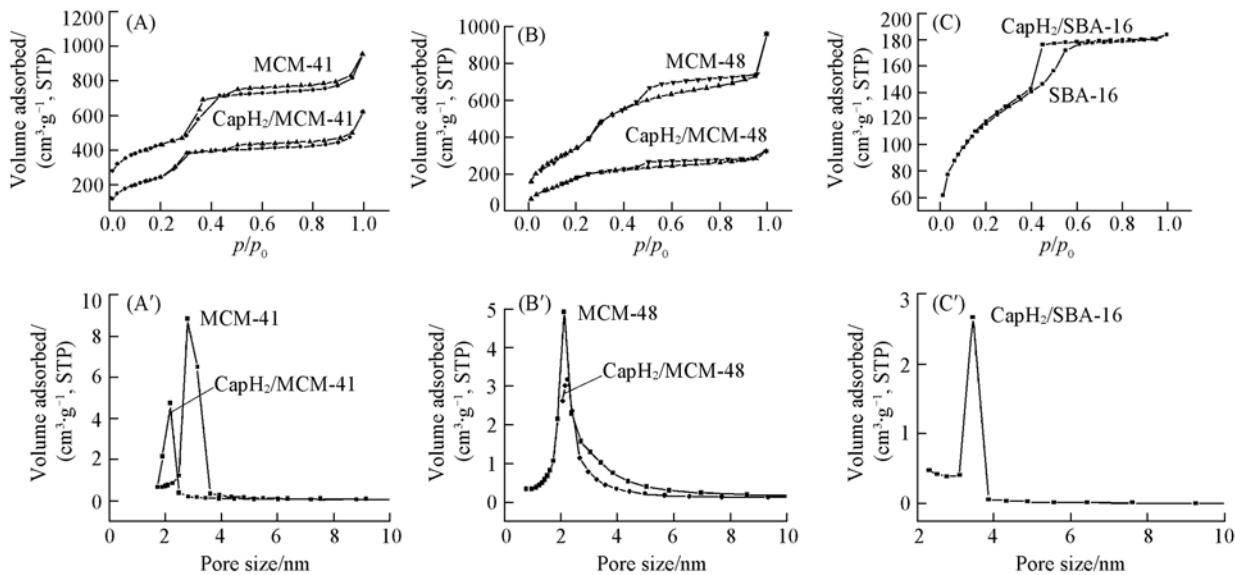


Fig. 2 Nitrogen adsorption/desorption isotherms (A—C) and pore size distribution curves (A'—C') of MCM-41, MCM-48, SBA-16 and corresponding drug-loaded samples CapH₂/MCM-41, CapH₂/MCM-48 and CapH₂/SBA-16

2.3 介孔分子筛载体的透射电镜(TEM)分析 SBA-16 沿不同晶面方向的透射电镜照片见图 3, 根据文献^[7,12]可以确定图 3(A~C)分别为 SBA-16 在(100), (110)和(111)方向上的结构形态, 可见该载体具有高度有序的立方笼型的结构, 这与 XRD 和氮气吸附-脱附测试结果一致.

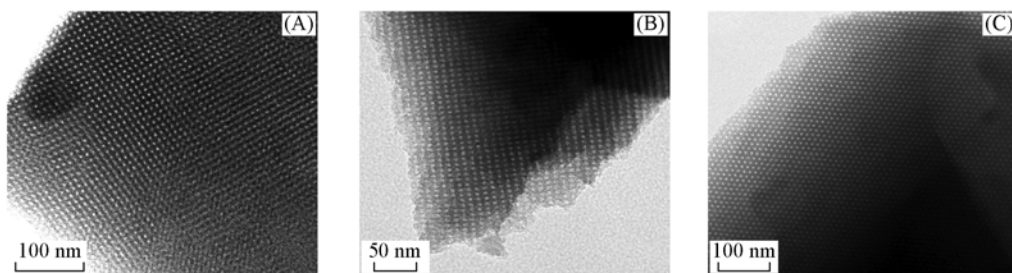


Fig. 3 TEM images of the SBA-16 silica along (100)(A), (110)(B), and (111)(C) directions

2.4 疏甲丙脯酸的释放性能 图 4 为药物组装体在模拟人工胃液中药物的释放动力学曲线. 可以发现三种载体将药物完全释放所需要的时间有较大的差异($6 \sim 120 \text{ h}$). 虽然 MCM-41 和 MCM-48 具有相

近的孔径(2.79, 2.10 nm), 但由于两者不同的孔道结构, 使其药物释放性能具有较大的差异. 由于三维双螺旋孔道结构的 MCM-48 有利于客体分子的传输, 因而具有较快的药物释放性能, 在 6 h 内几乎将药物完全从介孔孔道中释放出来.

MCM-41 虽然孔径较 MCM-48 稍大一些, 但由于其二维六方相的孔道结构, 使其具有较为缓慢的药物释放性能, 需要 30 h 才能将药物完全释放. 而 SBA-16 由于具有立方笼型的结构, 使其具有更为缓慢的药物释放性能, 4 h 仅有 32.94% 的药物释放出来, 120 h 才能完成药物释放. 因此我们认为, 通过合成不同空间结构的介孔分子筛载体可以控制客体药物分子的释放速率, 立方笼型的 SBA-16 有利于药物的缓慢释放.

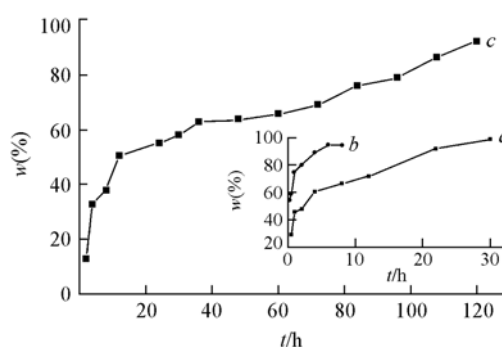


Fig. 4 Cumulative release rates of CapH₂/MCM-41 (a), CapH₂/MCM-48 (b) and CapH₂/SBA-16 (c)

参 考 文 献

- [1] Andersson J., Rosenholm J., Areva S., *et al.*. Chem. Mater. [J], 2004, **16**: 4160—4167
- [2] Qu F. Y., Zhu G. S., Huang S. Y., *et al.*. Chemphyschem. [J], 2006, **7**: 400—406
- [3] Qu F. Y., Zhu G. S., Huang S. Y., *et al.*. Micro. and Meso. Mater. [J], 2006, **92**: 1—9
- [4] Zhu Y. F., Shi J. L., Shen W. H., *et al.*. Angew. Chem. Int. Ed. [J], 2005, **44**: 5083—5087
- [5] LI Shou-Gui(李守贵), FANG Ming(房铭), PANG Wen-Qin(庞文琴), *et al.*. Chinese Journal of Catalysis(催化学报)[J], 1999, **20**: 161—165
- [6] Monnier A., Schüth F., Huo Q., *et al.*. Science[J], 1993, **261**: 1299—1303
- [7] Cheng C. F., Lin Y. C., Cheng H. H., *et al.*. Chemical Physics Letters[J], 2003, **382**: 496—501
- [8] DONG Zhi-Chao(董志超), JIANG Xue-Tao(蒋雪涛), ZHANG Heng-Bi(张恒弼). J. Pharmaceutics Analysis(药物分析杂志)[J], 1993, **13**(1): 37—39
- [9] Zhao D. Y., Feng J. L., Huo Q. S., *et al.*. Science[J], 1998, **279**: 548—552
- [10] Beck J. S., Vartuli J. C., Roth W. J., *et al.*. J. Am. Chem. Soc. [J], 1992, **114**: 10834—10843
- [11] Han S. H., Xu J., Hou W., *et al.*. J. Phys. Chem. B[J], 2004, **108**: 15043—15048
- [12] Kim T. W., Ryoo R., Kruk M.. J. Phys. Chem. B[J], 2004, **108**: 11480—11489

Effect of Mesoporous Silica Pore Structure on the Release Profiles of Captopril Drug

QU Feng-Yu^{1*}, CUI Ling-Fei¹, HUANG Shi-Ying², ZHU Guang-Shan^{2*}

(1. Department of Chemistry, Harbin Normal University, Harbin 150080, China;

2. State Key Laboratory of Inorganic Synthesis and Preparative Chemistry, Jilin University, Changchun 130012, China)

Abstract A series of mesoporous silica with variable pore structures were prepared. The influence of mesoporous structure on drug release profiles was studied. It is found that mesoporous pore structure has a great effect on the drug release rate. The cubic pore structure MCM-48 has a faster drug release rate than that of MCM-41 system; while SBA-16 with “cage-like” pore structure system has the lowest drug release rate.

Keywords Mesoporous silica; Pore structure; Captopril; Release property

(Ed.: M, G)