

魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料的制备及其释药性能

胡盛^{1,2*}

(1.湖北民族大学生物资源保护与利用湖北省重点实验室,湖北恩施445000;
2.湖北民族大学化学与环境工程学院,湖北恩施445000)

摘要:采用溶液聚合法制备魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料。正交试验分析表明,当高岭土质量为丙烯酸质量的20%、聚合温度为80℃、丙烯酸中和度为70%、聚合时间为90 min、丙烯酰胺与丙烯酸质量比为1:2时,制备得到的魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料的吸蒸馏水倍率最高,为506.2 g/g。以布洛芬为模型药物,研究了魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料对布洛芬的释药性能,结果表明,载药复合材料在pH=7.4的缓冲溶液中的累积释药率明显高于在pH=1.2的溶液中的累积释药率,其对布洛芬的释放机理符合Fickian扩散。红外光谱(FT-IR)分析结果表明,魔芋、丙烯酸、丙烯酰胺、高岭土和布洛芬发生了相互作用,共同参与了接枝聚合反应。

关键词:魔芋;高岭土;丙烯酰胺;布洛芬;释药性能

中图分类号:TB324

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2020)02-0123-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2020.02.026

Preparation of konjac glucummanan grafted polyacrylic acid-acrylamide/kaolin composites and study on their properties in drug release

HU Sheng^{1,2*}

(1.Hubei Key Laboratory of Biological Resources Protection and Utilization, Hubei Minzu University, Enshi 445000, China; 2.School of Chemical and Environmental Engineering, Hubei Minzu University, Enshi 445000, China)

Abstract: Konjac grafted polyacrylic acid-acrylamide/kaolin composite material, a novel superabsorbent composite, is prepared through aqueous solution polymerization method by using konjac glucummanan (KGM), acrylic acid, acrylamide and kaolin as raw materials. The orthogonal test results show that the highest absorbency 506.2 g·g⁻¹ can be given by the composite that is prepared under the following conditions: the mass amount of kaolin is 20% that of acrylic acid, polymerization temperature is set at 80℃, the neutralization degree of acrylic acid is 70%, polymerization time is 90 min and the mass ratio of acrylamide to acrylic acid is 1:2. Taking ibuprofen as a model drug, the drug releasing properties of the prepared composites are evaluated in the buffer solution with different pH values. The experimental results show that the cumulative drug-releasing rate of the composites in the buffer solution of pH=7.4 is significantly higher than that in the solution of pH=1.2. The release mechanism of the composites to ibuprofen accords with Fickian diffusion. The results via FT-IR spectra show that the interaction happens among konjac glucummanan, acrylic acid, acrylamide, kaolin and ibuprofen, which all participate in the graft polymerization reaction.

Key words: konjac glucummanan; kaolin; acrylamide; ibuprofen; drug releasing properties

天然高分子材料由于具有生物相容性、可生物降解、可再生和环境敏感等性能,被广泛用做具有缓控释性能的载体材料^[1]。然而天然高分子材料作为药物传输载体往往存在药物缓控释结构和性能缺陷,将天然高分子材料通过接枝共聚和交联等方法可以提高其性能,扩宽其作为药物传输载体的应用^[2]。布洛芬是一种广泛应用于临床的非甾体消炎解热药,可用于缓解轻至中度疼痛,还可用于感冒

引起的发热症状。然而由于其对胃肠道和中枢神经的副作用,将布洛芬制成缓释型制剂,可控制其释放速度,有效降低药物副作用^[3]。魔芋是可再生的天然高分子资源,作为功能性辅料,酸性条件下形成溶胶,在偏碱性条件下形成凝胶,可被结肠部位的β-甘露聚糖酶所降解,不被消化道酶降解,可作为药物的缓控释载体材料^[4]。近年来,随着聚合物/无机矿物纳米复合材料研究的深入^[5],通过无机相与聚

收稿日期:2019-04-06;修回日期:2019-12-08

基金项目:国家自然科学基金项目(31460172);恩施州科技计划项目(D20180027);湖北民族学院博士启动基金项目(MY2017B023);生物资源保护与利用湖北省重点实验室开放基金项目(PKLHB1709)

作者简介:胡盛(1983-),男,博士,副教授,研究方向为高分子复合材料,通讯联系人,cailliaoxue007@126.com。

合物的耦合作用及强界面结合效应,使得复合材料兼有聚合物和无机材料的特点,达到优势互补、协同增效,具体表现为无机矿物对天然高分子材料强度、载药和缓释性均有提高^[6]。

本课题组前期探讨了魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/凹凸棒石复合材料的制备、微观结构与溶胀性能的关系^[7],由于凹凸棒石为典型的棒状结构,有利于复合材料力学性能的提高。而层状矿物用于载药材料更有利于药物的缓释和控释^[3,5],高岭土矿物属于 1:1 型层状硅酸盐,其晶体化学式为 $2\text{SiO}_2 \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。笔者采用溶液聚合法,以魔芋、丙烯酸、丙烯酰胺和高岭土为主要原料,制备了魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料,优化高岭土用量、丙烯酸中和度、聚合温度、聚合时间和丙烯酰胺与丙烯酸质量比等制备条件对复合材料性能的影响,并以布洛芬为模型药物进行载药释药性能测试,利用 FT-IR、SEM 对复合材料的结构进行表征。

1 实验部分

1.1 主要原料

魔芋精粉,湖北省恩施宏业魔芋公司生产;丙烯酸(分析纯)、丙烯酰胺(化学纯)、氢氧化钠(分析纯)、*N,N*-亚甲基双丙烯酰胺(分析纯,用作交联剂)、过硫酸钾(分析纯,用作引发剂)、高岭土(化学纯)、氯化钠(分析纯)、氯化镁(分析纯)、氯化铁(分析纯),国药集团化学试剂有限公司生产;蒸馏水,自制。

1.2 魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料的制备方法

魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料的制备方法参考文献^[7]。在丙烯酸单体质量为 4.0 g、魔芋质量为 1.0 g、*N,N*-亚甲基双丙烯酰胺质量为 0.002 g、过硫酸钾质量为 0.02 g 的条件下,通过正交表 $L_{16}(4^5)$ 优化制备条件对复合材料性能的影响,其因素水平设计如表 1 所示。

表 1 正交实验因素水平

因素	高岭土 质量分 数/%	聚合 温度/ ℃	丙烯酸 中和度/ %	聚合 时间/ min	m (丙烯酰胺): m (丙烯酸)
1	10	60	60	30	2:1
2	20	70	70	60	1:1
3	30	80	80	90	1:2
4	40	90	90	120	1:3

1.3 魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料性能测试

复合材料溶胀性能的测定采用自然过滤法。具体过程为:称量一定质量干燥后的复合材料(记为 m_1, g),分别放入 100 mL 的蒸馏水、质量分数为 0.9% NaCl 溶液、 MgCl_2 溶液或 FeCl_3 溶液中,放置 24 h 后,小心将复合材料倒出在筛网上,用滤纸吸干表面的水分后称重(记为 m_2, g),计算溶胀率:

$$S_R = [(m_2 - m_1) / m_1] \times 100\%$$

1.4 药物负载及释放性能测试

利用布洛芬作模型药物,通过吸附法负载到魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料上。具体过程为:将一定质量的干复合材料浸泡在 50 mL 的 1 mg/mL 的布洛芬缓冲溶液中吸附 48 h。利用紫外分光光度计在 264 nm 下测量布洛芬缓冲溶液吸光度及包封率,绘制布洛芬缓冲溶液的标准曲线,如图 1 所示,其线性回归方程为 $y = 0.00114x + 0.05213$,相关系数 $R^2 = 0.99935$ 。包封率(EN):

$$EN\% = m_1 / m_2$$

其中: m_1 、 m_2 分别为复合材料负载的布洛芬质量和加入布洛芬的质量。

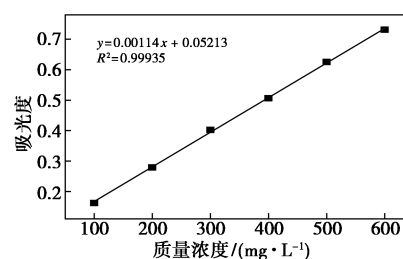


图 1 布洛芬溶液的标准曲线

布洛芬的释药实验:称取 0.1 g 吸附后的载药复合材料置于透析小袋,并浸入到缓冲溶液(100 mL)中,在 100 r/min、37℃ 的恒温振荡仪中进行振荡,每隔一定时间间隔取样,并用 100 mL 的新鲜缓冲溶液完全置换原溶液。利用紫外分光光度计测定释放溶液在 264 nm 的吸光度,确定布洛芬的累积释药率,具体计算式为:

$$\text{累积释药率} = R_t / R_i$$

其中: R_t 为 t 时刻释出的药物量; R_i 为载入复合材料的药物总量。

分别按上述方法测试不同时间(60、120、180、240、300、360、420、480、540、600 min)和 pH(1.2、2、3、4、5、6、7.4)下载药复合材料的释药性能。

1.5 复合材料的表征

利用 Avatar 370 型 Fourier 变换红外光谱仪 (FT-IR, 美国热电尼高力仪器公司生产) 分析复合材料组成。利用日本电子株式会社生产的 JSM-6510LV 型扫描电子显微镜观察复合材料的微观形貌。

2 结果与讨论

2.1 魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料的溶胀性能

复合材料制备过程中, 影响其溶胀性能的因素很多。根据表 1 的实验设计, 考察高岭土质量分数、丙烯酸中和度、聚合温度、聚合时间和丙烯酰胺与丙烯酸质量比对复合材料吸蒸馏水倍率的影响, 结果如表 2 所示。

表 2 实验方案及实验结果

序号	高岭土质量分数/%	聚合温度/℃	丙烯酸中和度/%	聚合时间/min	$m(\text{丙烯酰胺}):m(\text{丙烯酸})$	吸蒸馏水倍率/($\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
1	10	60	60	30	2:1	189.6
2	10	70	70	60	1:1	345.3
3	10	80	80	90	1:2	475.2
4	10	90	90	120	1:3	185.8
5	20	60	70	90	1:3	336.3
6	20	70	60	120	1:2	321.4
7	20	80	90	30	1:1	352.7
8	20	90	80	60	2:1	246.6
9	30	60	80	120	1:1	267.7
10	30	70	90	90	2:1	307.4
11	30	80	60	60	1:3	192.8
12	30	90	70	30	1:2	312.9
13	40	60	90	60	1:2	223.6
14	40	70	80	30	1:3	126.3
15	40	80	70	120	2:1	443.4
16	40	90	60	90	1:1	254.7
K_1	298.975	254.300	239.625	245.375	296.750	
K_2	314.250	275.100	359.475	252.075	305.100	
K_3	270.200	366.025	278.950	343.400	333.275	
K_4	262.000	250.000	267.375	304.575	210.300	
R	52.250	116.025	119.850	98.025	122.975	

从表 2 中可以看出, 当高岭土质量分数为 20%

时, 复合材料的吸蒸馏水倍率最大。随着高岭土质量分数的增加, 其表面有许多亲水性基团与魔芋、丙烯酸、丙烯酰胺形成交联适度的网络结构^[7], 从而增加吸蒸馏水倍率。但质量分数较大时, 高岭土容易团聚, 难于分散, 且结晶起到的物理交联作用, 抑制大分子链的伸展, 降低复合材料的吸蒸馏水倍率。

聚合温度为 80℃ 时, 复合材料吸蒸馏水倍率最大。聚合温度低时, 反应速度和程度均低, 以致于不能形成有效网状结构, 影响复合材料吸液倍率的提高; 而聚合温度太高, 反应速度加快, 链转移和链终止增加, 吸液倍率下降。

随着丙烯酸中和度的增加, 中和所使用的氢氧化钠可使聚合物链上引入比—COOH 的亲水性更强的—COONa, 使得复合材料的吸蒸馏水倍率降低。但随着中和度的增大, 离子浓度增大, 不能形成有效的交联网络, 导致复合材料的吸蒸馏水倍率下降。丙烯酸的中和度为 70% 时, 复合材料吸蒸馏水倍率最大。

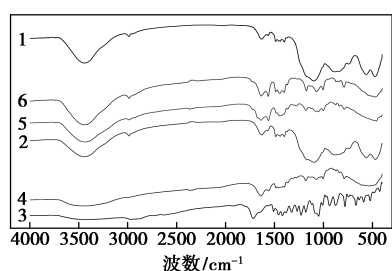
当反应时间为 90 min 时, 复合材料的吸蒸馏水倍率最大。随着时间的延长, 反应形成的聚合物分子链有更多吸水空间; 当时间大于 90 min 时, 反应形成的聚合物结构致密, 不利于水分子的进入, 降低了复合材料的吸蒸馏水倍率。

随着丙烯酰胺的加入, 不同亲水性基团产生协同作用增加了复合材料的吸液倍率, 但丙烯酸形成的—COONa 的亲水能力比丙烯酰胺中—CONH₂ 强^[8], 可降低复合材料的吸液倍率。当丙烯酰胺与丙烯酸质量比为 1:2 时, 复合材料的吸蒸馏水倍率最大。根据表 2 中正交实验结果及分析确定制备魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料的最佳条件为: 高岭土质量分数为 20%、聚合温度为 80℃、丙烯酸中和度为 70%、聚合时间为 90 min、丙烯酰胺与丙烯酸质量比为 1:2, 其吸蒸馏水倍率为 506.2 g/g。在此最佳条件基础上, 制备了魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺复合材料、魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土载布洛芬复合材料。

2.2 FT-IR 分析

复合材料的红外光谱图如图 2 所示。与图 2 中曲线 1、2、3、4 相比, 曲线 5 在 3 435 cm^{-1} 处的吸收峰为丙烯酸盐、魔芋、高岭土的 O—H 伸缩振动峰和丙烯酰胺的 N—H 伸缩振动峰叠加区; 丙烯酸的—CH 伸缩振动峰出现在 2 976 cm^{-1} 处, —CH 弯曲振动峰

出现在 $1\ 442\ \text{cm}^{-1}$ 处; 丙烯酰胺 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动峰在 $1\ 652\ \text{cm}^{-1}$ 处出现; $1\ 385\ \text{cm}^{-1}$ 为伯酰胺 $\text{C}-\text{N}$ 伸缩振动峰; $1\ 118\ \text{cm}^{-1}$ 处为 $\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$ 的反对称伸缩振动峰; 在 $1\ 052\ \text{cm}^{-1}$ 处为魔芋 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 醚键的吸收峰^[6,8], 说明魔芋与丙烯酸、丙烯酰胺和高岭土发生了相互作用。



1—魔芋; 2—高岭土; 3—布洛芬; 4—魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺复合材料; 5—魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料; 6—魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土载布洛芬复合材料

图 2 复合材料的 FT-IR

与图 2 中曲线 5 相比, 曲线 6 在 $3\ 443\ \text{cm}^{-1}$ 处的吸收峰明显增强、变宽, 为 $\text{O}-\text{H}$ 伸缩振动峰的叠加; 在 $2\ 986\ \text{cm}^{-1}$ 处吸收峰为布洛芬和丙烯酸 $\text{C}-\text{H}$ 键的伸缩振动吸收峰的叠加; 在 $1\ 172\ \text{cm}^{-1}$ 为布洛芬苯环 $\text{C}-\text{H}$ 面内弯曲振动峰; $866\ \text{cm}^{-1}$ 为布洛芬 1,4-双取代苯的 $=\text{C}-\text{H}$ 面外弯曲振动峰^[9], 这些变化说明布洛芬与魔芋、丙烯酸、丙烯酰胺、高岭土发生了相互作用。

2.3 SEM 分析

复合材料的微观形貌图如图 3 所示。

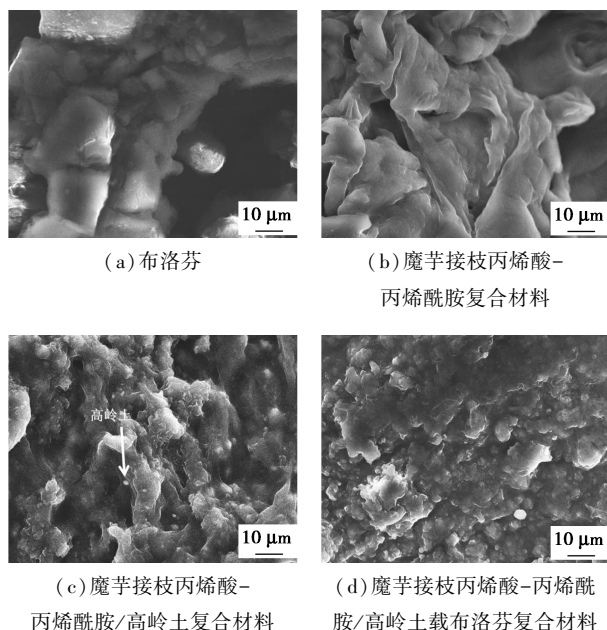


图 3 复合材料的 SEM

由图 3(b) 和图 3(c) 可以看出, 高岭土已经插入到高分子基体中, 魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料表面更粗糙, 网状结构更加明显, 有利于药物的负载。由图 3(a)、图 3(c) 和图 3(d) 可以看出, 布洛芬已经负载在复合材料中。

2.4 魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土载药复合材料的释药性能

2.4.1 pH 对载药复合材料布洛芬累积释药率的影响

pH 对复合材料布洛芬累积释药率的影响如图 4 所示。复合材料的包封率为 27.8%。从图 4 中可以看出, 随着 pH 从 1.2 (模拟胃液 pH) 增加到 7.4 (模拟肠液 pH), 复合材料对布洛芬的累积释药率增加, 且复合材料在 $\text{pH}=7.4$ 的缓冲溶液中的累积释药率明显高于在 $\text{pH}=1.2$ 的溶液中的累积释药率, 为 66.32%。这是由于在 $\text{pH}=7.4$ 的碱性溶液中, 复合材料表面带负电荷和网络中负离子之间的静电斥力导致其释量大且释放速率快, 表明载药复合材料中布洛芬释放对 pH 有一定的敏感性。

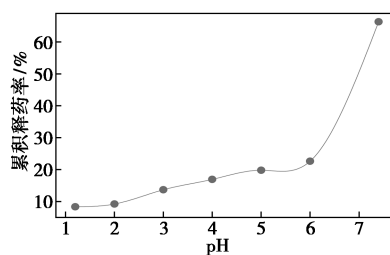


图 4 pH 对复合材料释药性能的影响

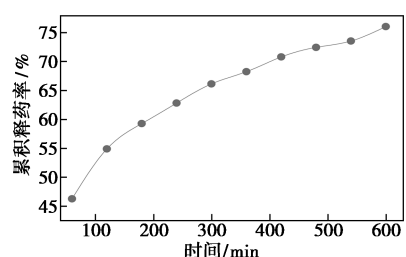
2.4.2 时间对载药复合材料布洛芬累积释药率的影响

为了更加深入阐释载药复合材料的释放机制, 利用 Ritger-peppas 模型对复合材料的释药过程进行研究^[10-11], 模型为:

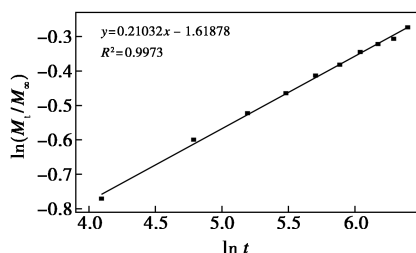
$$M_t/M_\infty = K \cdot t^n$$

其中: M_t/M_∞ 为布洛芬在 t 时刻释放率; M_t 为 t 时刻布洛芬的释药量; M_∞ 为释放布洛芬的总量; n 为释放机制的特征参数; K 为释药模型的结构和几何特征参数; 当 $n < 0.45$ 时为扩散控制; 当 $0.45 < n < 0.89$ 时为非 Fickian 扩散 (即药物扩散和骨架溶蚀协同作用); 当 $n > 0.89$ 时为溶蚀控制。

时间对复合材料释药性能的影响及利用 Ritger-peppas 模型对复合材料释药性能拟合曲线如图 5 所示。从图 5 中可以看出, $n = 0.210\ 32$, 说明复合材料对布洛芬的释放机理符合 Fickian 扩散。



(a) 时间对复合材料释药性能的影响



(b) Ritger-peppas 模型拟合曲线

图5 不同时间对复合材料释药性能的影响

复合材料的释药过程是魔芋、高岭土、丙烯酸、丙烯酰胺通过接枝共聚形成魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料,由于高岭土的层状结构有效降低或阻止溶剂在药物载体中的扩散,提高了载体材料的吸附能力,使得其释药速率降低。在布洛芬释放初期,释药行为遵从吸附控释机理;而当吸附达到平衡时,布洛芬通过复合材料的骨架进行扩散,释放率小,其释药行为属于扩散控释机理。

3 结论

(1) 利用溶液聚合法成功制备了魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料。当高岭土质量分数为 20%、聚合温度为 80℃、丙烯酸中和度为 70%、聚合时间为 90 min、丙烯酰胺与丙烯酸质量比为 1:2 时,制备的魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土复合材料的吸蒸馏水倍率最高,为 506.2 g/g。

(2) 以布洛芬为模型药物,通过吸附法制备的魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土载药复合材料的释放对 pH 有一定的敏感性,其在 pH = 7.4 的缓冲溶液中的累积释放率明显高于 pH = 1.2 的溶液中的累积释放率,为 66.32%,有望作为缓控释材料。

利用 Ritger-peppas 模型对魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺/高岭土载药复合材料释药性能进行拟合,结果表明布洛芬的释放机理符合 Fickian 扩散。

参考文献

- [1] Carmen Alvarez-Lorenzo, Barbara Blanco-Fernandez, Ana M Puga, *et al.* Crosslinked ionic polysaccharides for stimuli-sensitive drug delivery [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, 65 (9): 1148-1171.
- [2] 邵宇,吴称意,程超,等.海藻酸钠-g-聚丙烯酰胺/氧化石墨烯复合水凝胶的制备及控释行为[J]. *高分子材料科学与工程*, 2018, 34(4): 104-109.
- [3] 李婷婷,赵乐乐,张敏,等.右旋布洛芬/盐酸改性蒙脱土的制备及体外释放性能[J]. *精细化工*, 2018, 35(1): 87-92.
- [4] Zhu Wenkun, Li Jiwei, Lei Jia, *et al.* Silver nanoparticles incorporated konjac glucomannan-montmorillonite nacre-like composite films for antibacterial applications [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2018, 197: 253-259.
- [5] Morteza Rabiei, Hossein Sabahi, Ali Hossein Rezayan. Gallic acid-loaded montmorillonite nanostructure as a new controlled release system [J]. *Applied Clay Science*, 2016, 119: 236-242.
- [6] Wang Qin, Zhang Junping, Wang Aiqin. Preparation and characterization of a novel pH-sensitive chitosan-g-poly(acrylic acid)/atapulgit/sodium alginate composite hydrogel bead for controlled release of diclofenac sodium [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2009, 78 (4): 731-737.
- [7] 胡盛,田大昕,张志用,等.魔芋接枝丙烯酸-丙烯酰胺共聚物/凹凸棒石复合材料的制备与表征[J]. *化学工程*, 2012, 40(3): 8-11, 66.
- [8] 吴紫平,索红莉,张腾,等.粘土种类对聚丙烯酸/丙烯酰胺高吸水树脂性能的影响[J]. *高分子材料科学与工程*, 2012, 28(6): 45-47, 52.
- [9] 谢晶曦,常俊标,王绪明.红外光谱在有机化学和药物化学中的应用[M].北京:科学出版社,2001.
- [10] Philip L Ritger, Nikolaos A Peppas. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs [J]. *Journal of Controlled Release*, 1987, 5(1): 23-36.
- [11] Philip L Ritger, Nikolaos A Peppas. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swelling devices [J]. *Journal of Controlled Release*, 1987, 5(1): 37-42. ■