

SBA-15 和 SBA-16 介孔二氧化硅的 载药及释药行为研究

吕江维^{1*}, 魏亚青¹, 张文君¹, 陈威¹, 曲有鹏²

(1. 哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076;
2. 哈尔滨工业大学生命科学与技术学院, 黑龙江 哈尔滨 150080)

摘要:采用水热合成法制备了 SBA-15 和 SBA-16 介孔二氧化硅载体材料, 利用浸渍法将模型药布洛芬负载于 2 种载体上, 通过溶出实验测定了载药后载体的释药行为, 并利用 SEM、TEM、IR、XRD、N₂ 吸附-脱附对载药后载体材料的结构进行了表征。结果表明, SBA-15 和 SBA-16 的载药量分别为 30% 和 29%, 药物成功装载于介孔孔道中没有影响介孔二氧化硅的骨架结构, 但孔径、孔容及比表面积都有所降低。药物负载于 SBA-15 载体上呈速释特性, 负载于 SBA-16 载体上呈缓释特性。

关键词:介孔二氧化硅; 布洛芬; SBA-15; SBA-16; 溶出速率

中图分类号: R94

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2021)04-0127-05

DOI: 10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2021.04.027

Investigation on drug-loading and drug-releasing behaviors of SBA-15 and SBA-16 mesoporous silica carriers

LV Jiang-wei^{1*}, WEI Ya-qing¹, ZHANG Wen-jun¹, CHEN Wei¹, QU You-peng²

(1. School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China;
2. School of Life Science and Technology, Harbin Institute of Technology, Harbin 150080, China)

Abstract: SBA-15 and SBA-16, two kinds of mesoporous silica carriers, are synthesized through hydrothermal synthesis method. Ibuprofen, as a model drug, is loaded on these two carriers respectively by impregnation method. The release behaviors of the drug are determined by dissolution test. SEM, TEM, IR, XRD and N₂ adsorption-desorption are utilized in investigating the structure of drug-loading carriers. It is shown that the drug loading amount of SBA-15 and SBA-16 are 30% and 29%, respectively. Drug has successfully been loaded on the mesoporous channel of the carriers without impacting on their skeleton structure, but the pore diameter, pore volume and specific surface area of the carriers decreases. The drug loaded on SBA-15 carrier shows a quick release characteristics and the drug loaded on SBA-16 carrier shows a sustained release characteristics.

Key words: mesoporous silica; ibuprofen; SBA-15; SBA-16; dissolution speed

20 世纪 90 年代, Kresge 等^[1]首次利用长链烷基溴化铵为模板合成 M41S 系列介孔硅材料后, 该材料以其独特的高度有序的介孔结构引起了催化^[2]、生物医学^[3]和药学^[4]等多个领域的广泛关注。介孔材料的孔径分布范围窄(2~50 nm)、孔隙率大、吸附效果较好; 比表面积大, 与客体分子相互作用位点多; 表面含有大量不饱和基团, 可进行多种官能团的修饰^[5-6]。在介孔硅材料中, 研究较多的是以嵌段共聚物为模板剂在酸性条件下合成的 SBA 系列介孔硅^[7]。其中 SBA-15 是继 MCM-41 以后第 2 个重要的二维六方相介孔分子筛, 最早由赵东元等在美国加州大学圣芭芭拉分校合成, SBA-15 的孔道比 MCM-41 稍大, 在 4.6~30 nm 范围内可调, 能够负载稍微大一些的分^[8]。SBA-16 是一

种具有体心立方对称结构的介孔分子筛, 由三嵌段共聚物 F127 作模板剂合成, 其结构是球状笼按体心立方的对称性堆积而成^[9]。

布洛芬(Ibuprofen, IBU) 为非甾体解热镇痛抗炎药, 常用于介孔材料的载药研究中。笔者合成了 SBA-15 和 SBA-16 介孔硅材料, 以 IBU 为模型药进行药物负载, 筛选了最优载药条件并对药物在介孔硅材料上的释放规律进行了研究, 结合载药前后的结构表征结果, 阐明了材料结构与释药行为之间的关系。

1 材料与仪器

1.1 材料

IBU 原料药, 纯度为 99%, 生工生物工程(上

收稿日期: 2020-05-15; 修回日期: 2021-02-08

基金项目: 中国博士后科学基金(2016M591534); 黑龙江省政府博士后资助(LBH-Z16088); 国家自然科学基金(51308171); 哈尔滨市科技创新人才研究专项基金(2017RAQXJ132)

作者简介: 吕江维(1982-), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为新型药物传输系统, 通讯联系人, pp198259@163.com。

海)股份有限公司生产;正硅酸乙酯(TEOS),分析纯,天津科密欧化学试剂有限公司生产;PEO-PPO-PEO(P123,分子质量为 5 800)、F127,西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司生产;十六烷基三甲基溴化铵(CTAB),分析纯,生工生物工程(上海)股份有限公司;十二烷基硫酸钠(SDS)、氢氧化钠、磷酸二氢钠、乙醇、盐酸,均为分析纯。

1.2 仪器

LE204E/02 电子天平,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司生产;烘箱,上海福玛实验设备有限公司生产;Rcz-6B3 药物溶出度仪,上海黄海药检仪器有限公司生产;AUTO-SCIENCN AS3120A 超声波清洗仪,杭州汇尔仪器设备有限公司生产;HF-200-100 反应釜,上海韩军实验设备有限公司生产;DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器,巩义市予华仪器有限责任公司生产;SHA-A 水浴恒温振荡器,江苏金坛市环宇科学仪器厂生产;TDL-5 台式离心机,上海安亭科学仪器厂生产;ZEISS SUPRA 40 扫描电镜,德国蔡司公司生产;JSM-7500F 扫描电镜,日本 JEOL 公司生产;Tecnai-G20 透射电镜,美国 FEI 公司生产;Bruker D8 X 射线衍射仪,德国布鲁克公司生产;Tristar II Plus 物理吸附仪,美国麦克公司生产;FTIR-650 傅里叶变换红外光谱仪,天津港东科技发展股份有限公司生产;UV-2021PC 紫外-可见分光光度计,尤尼柯上海仪器有限公司生产。

2 实验方法

2.1 载药方法

SBA-15 和 SBA-16 两种载体均采用水热合成法制备,详见参考文献[10]。

精密称取载体 0.1 g,分散于 20 mL 不同浓度的 IBU-乙醇溶液中,采用浸渍法分别以恒温水浴磁力搅拌和恒温摇床振荡 2 种方法进行载药,温度为 25℃,载药 24 h。载药完成后溶液以 5 000 r/min 离心,收集沉淀置于 60℃烘箱中烘干,得到组装体,分别记为 IBU/SBA-15 和 IBU/SBA-16。

称取适量载药组装体,重新分散于 10 mL 的乙醇溶液中,超声 30 min,静置 30 min 后吸取上清液,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤并稀释,利用紫外-可见分光光度法测定药物浓度,计算载药量:

$$\text{载药量}(\%) =$$

$$(\text{载体中药物质量} / \text{载药组装体总质量}) \times 100\% \quad (1)$$

2.2 释药方法

释药方法采用《中国药典》2020 版溶出度与释

放度测定法中第二法浆法。以含 0.1% SDS 的水溶液 500 mL 作为溶出介质,转速为 50 r/min、温度为 (37±0.5)℃,分别于不同时刻取样 5 mL(同时补充同温介质 5 mL),样品经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液,利用紫外-可见分光光度法测定 IBU 浓度,计算累积溶出度,研究 IBU/SBA-15、IBU/SBA-16 与 IBU 原料药的释放规律。

2.3 材料表征

利用 SEM、TEM 对样品的表面形貌及孔道结构进行表征。利用 FT-IR 对样品进行分析,KBr 压片法制备样品,波长范围为 4 000~400 cm⁻¹,分辨率为 4 cm⁻¹,扫描次数 32 次。利用 XRD 对材料的晶体结构进行分析,测试范围为 0.5~5°,Cu 靶,CuKα 辐射,扫描步长为 0.008°。利用物理吸附仪对材料的孔容、孔径、比表面积等进行测定。

3 结果与讨论

3.1 载药工艺条件的优化

3.1.1 载药方法的确定

选择 5、30 mg/mL 和 50 mg/mL 3 个质量浓度的 IBU-乙醇溶液进行载药,载药时分别选择恒温摇床振荡法和恒温水浴磁力搅拌法 2 种方法进行载药,载药量测定结果如表 1 所示。

表 1 载药量与载药方法的关系

C(IBU-乙醇溶液)/(mg·mL ⁻¹)		5			
载体		SBA-15		SBA-16	
载药方法		摇床	磁力	摇床	磁力
载药量/%		4.53	3.19	1.31	1.98
C(IBU-乙醇溶液)/(mg·mL ⁻¹)		30			
载体		SBA-15		SBA-16	
载药方法		摇床	磁力	摇床	磁力
载药量/%		22.97	18.52	15.11	10.37
C(IBU-乙醇溶液)/(mg·mL ⁻¹)		50			
载体		SBA-15		SBA-16	
载药方法		摇床	磁力	摇床	磁力
载药量/%		28.68	27.87	22.49	10.66

由表 1 中可以看出,除了低质量浓度 5 mg/mL 条件下,SBA-16 载体在恒温摇床振荡法的载药量(1.31%)略低于恒温水浴磁力搅拌法的载药量(1.98%)外,其他条件下进行的载药实验,恒温摇床振荡法的载药结果均优于恒温水浴磁力搅拌法,因此,载药方法确定为恒温摇床振荡法。

3.1.2 载药量与载药溶液药物浓度的关系

载药量与载药溶液药物质量浓度的关系如图1所示。

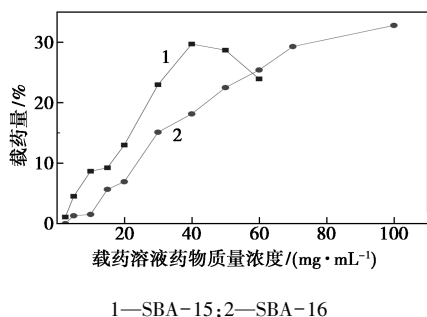


图1 载药量与载药溶液药物质量浓度的关系

由图1中可以看出,SBA-15载体的载药量随着载药溶液中药物质量浓度的增大先增后减,在40 mg/mL时出现最大载药量30%。而SBA-16载体的载药量随着药物质量浓度的增大而持续增大,在40 mg/mL的药物质量浓度条件下载药量为18%,之后载药量继续增加,在100 mg/mL药物浓度时SBA-16的载药量达到33%。但药物质量浓度达到100 mg/mL时,由于载药溶剂乙醇易挥发而使IBU极易析出,此时析出的药物粉末晶体与载体仅是物理混合,而不是进入介孔孔道内部,不利于药物的分散,因此载药质量浓度应小于100 mg/mL。最终确定SBA-15和SBA-16的载药质量浓度分别为40 mg/mL和70 mg/mL,对应载药量分别为30%和29%。

3.2 介孔二氧化硅释药性能

对载药后2种载体的释药性能进行了研究,IBU/SBA-15、IBU/SBA-16和IBU的溶出曲线如图2所示。

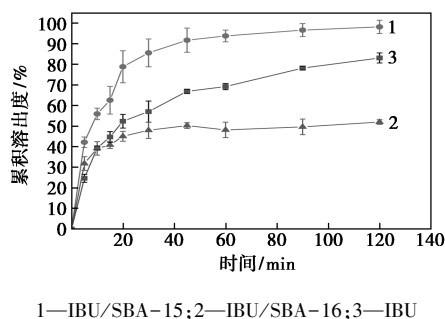


图2 IBU/SBA-15、IBU/SBA-16和IBU的溶出曲线($n=3, \bar{x} \pm s$)

从图2中可以看出,IBU/SBA-15的释放较原料药快,45 min时释放率为92%,120 min时释放率达到98%,释放完全,呈速释特性。而IBU/SBA-16

的释放较原料药慢,45 min时释放率为50%,之后释放缓慢,120 min时释放率仅为52%,呈缓释特性。说明SBA-15载药后提高了IBU的溶出速度,SBA-16载药后减缓了IBU的溶出速度。

3.3 介孔二氧化硅孔道结构表征

介孔二氧化硅的扫描电镜(SEM)和透射电镜(TEM)图如图3所示。

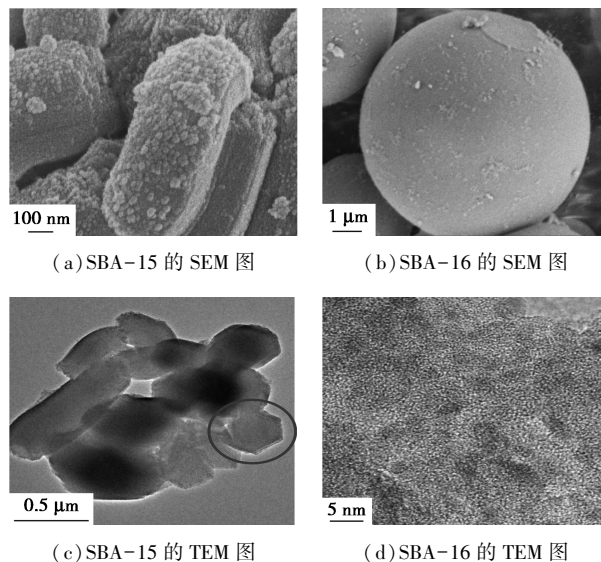
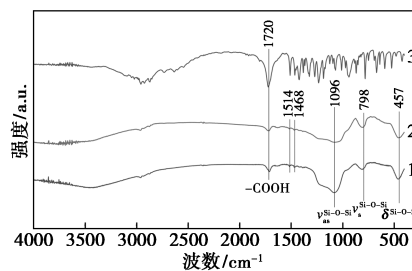


图3 2种介孔二氧化硅的扫描电镜(SEM)和透射电镜(TEM)

由图3中可以看出,SBA-15表面形貌为圆柱形短棒状,长度在1 μm左右;SBA-16为球形,粒径接近7~8 μm。对2种材料的孔道结构进行观察发现,SBA-15具有二维六方结构,能够观察到沿棒状长度方向形成的六方孔道结构,规则的直孔孔道紧密排列,与文献[7]中的报道相符。SBA-16由于具有三维体心立方对称结构,其孔道三维相通,因此在TEM图上没观察到明显二维的孔道结构。

不同介孔二氧化硅的红外光谱图如图4所示。



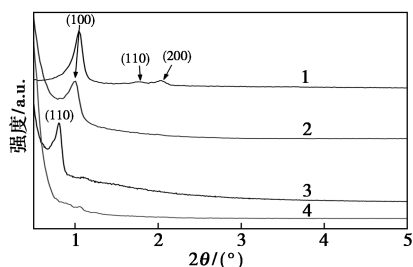
1—IBU/SBA-15;2—IBU/SBA-16;3—IBU

图4 不同介孔二氧化硅的红外光谱图

由图4中可以看出,IBU原料药在1720 cm⁻¹处出现羧基(-COOH)的伸缩振动峰,1321 cm⁻¹处出

现羰基(—C=O—)的伸缩振动峰^[11]。载药后 2 种载体在 $1\ 096$ 、 $798\ \text{cm}^{-1}$ 和 $457\ \text{cm}^{-1}$ 附近出现的吸收峰分别是 Si—O—Si 骨架的反对称与对称伸缩振动吸收峰及弯曲振动吸收峰^[12]。在 $1\ 714\ \text{cm}^{-1}$ 和 $1\ 709\ \text{cm}^{-1}$ 处出现 IBU 的 —COOH 与硅表面的 Si—OH 形成氢键的吸收峰^[13], 与 IBU 原料药相比有略微红移。而且载药载体中出现 IBU 分子季碳原子的伸缩振动峰($1\ 468\ \text{cm}^{-1}$ 和 $1\ 514\ \text{cm}^{-1}$)^[14]。表明药物被成功装载于介孔硅的孔道内, 且以较弱的氢键形式与硅表面结合。

空白 SBA-15 及 SBA-16 及其载药后的小角 XRD 谱图如图 5 所示。

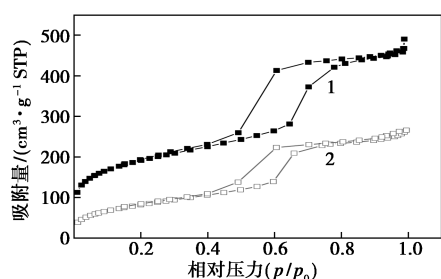


1—SBA-15^[10]; 2—IBU/SBA-15; 3—SBA-16^[10]; 4—IBU/SBA-16

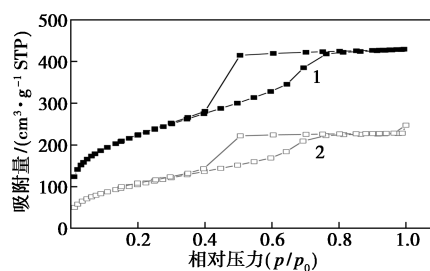
图 5 不同介孔二氧化硅的小角 XRD 谱图

由图 5 中可以看出, SBA-15 的 XRD 谱图中出现(100)晶面强衍射峰及(110)、(200)晶面的弱衍射峰, 对应二维六方介孔结构; SBA-16 的 XRD 谱图中有明显的(110)晶面的衍射峰, 对应其笼状三维体心立方对称结构^[10]。载药后 IBU/SBA-15 的(100)晶面的衍射峰强度略有降低, (110)、(200)晶面衍射峰完全消失, 表明药物进入了 SBA-15 孔道内部使孔道的有序度略有降低。而 IBU/SBA-16 的(110)晶面的主衍射峰消失, 表明药物进入 SBA-16 孔道内部, 进一步降低了孔道与孔壁间的散射对比^[13,15]。

载药前后 SBA-15 和 SBA-16 的 N_2 吸附-脱附等温线如图 6 所示, 其孔道参数如表 2 所示。



1—SBA-15^[10]; 2—IBU/SBA-15
(a) SBA-15



1—SBA-16^[10]; 2—IBU/SBA-16
(b) SBA-16

图 6 载药前后 SBA-15 和 SBA-16 的 N_2 吸附-脱附等温线

表 2 介孔材料的孔道参数

样品	平均孔径/ nm	孔容/ ($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$)	比表面积/ ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)
SBA-15 ^[10]	5.77	0.68	690.19
IBU/SBA-15	5.36	0.40	305.19
SBA-16 ^[10]	3.95	0.59	807.02
IBU/SBA-16	3.92	0.36	390.55

由图 6 可知, 2 种材料在载药前后的 N_2 吸附-脱附等温线均符合 IV 型吸附曲线, 是典型的介孔材料吸附等温线。IBU/SBA-15 的等温线在中压区出现 H1 型滞后环, 呈介孔硅材料孔径高度均一的特征^[16]。IBU/SBA-16 的等温线在中压区出现 H2 型滞后环, 表明孔道结构为笼状, 也反映了该介孔硅材料的有序性和均一性^[17]。2 种材料载药后的氮气吸附量都明显降低, 但仍然具有材料本身的吸附等温线类型和滞后环, 说明药物分子成功进入介孔分子筛的孔道内部, 没有完全填满其孔道^[18]。

由表 2 可知, SBA-15 为二维六方介孔结构, 孔道为二维直孔, 孔径及孔容均较大; 而 SBA-16 为笼状三维体心立方对称结构, 孔道结构较为复杂, 且孔径及孔容均较小。载药后药物负载进入材料的介孔孔道中没有影响介孔二氧化硅的骨架结构, 但由于药物占据孔道空间, 使孔道的有序性下降, 孔径、孔容及比表面积都有所降低。在 2 种载体载药量相近的情况下 (IBU/SBA-15 为 30%, IBU/SBA-16 为 29%), 孔道空间较大的 SBA-15 更利于药物通过扩散的方式迅速释放溶出, 呈速释特性; 而孔道空间较小且结构复杂的 SBA-16 由于空间位阻, 会减缓药物的释放溶出, 呈缓释特性。

4 结论

以 IBU 为模型药, 通过浸渍法将药物负载于

SBA-15和SBA-16载体材料上,研究载药规律并优化载药工艺条件,得到适宜的载药量分别为30%和29%。载药后药物负载进入材料的介孔孔道中没有影响介孔二氧化硅的骨架结构,但由于药物占据孔道空间,导致孔道的有序性下降,并使孔径、孔容及比表面积都有所降低。与IBU原料药的溶出性质相比,2种载体的释药规律不同,载药IBU/SBA-15的溶出释药行为呈速释特性,与载体材料具有较大的孔径、孔容及二维六方相的介孔结构有利于药物的溶出扩散有关;载药IBU/SBA-16的溶出释药行为呈缓释特性,与载体材料具有较小的孔径、孔容及笼状三维体心立方相的复杂介孔结构减缓药物的释放有关。

参考文献

- [1] Kresge C T, Leonowicz M E, Beck J S. Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism[J]. *Nature*, 1992, 359(6397): 710-712.
- [2] Xu X, Li J, Hao Z, *et al.* Characterization and catalytic performance of Co/SBA-15 supported gold catalysts for CO oxidation[J]. *Materials Research Bulletin*, 2006, 41(2): 406-413.
- [3] Zhou Y, Quan G, Wu Q, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2018, 8(2): 165-177.
- [4] Manzano M, Vallet-regi M. Mesoporous silica nanoparticles in nanomedicine applications[J]. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2018, 29(5): 65.
- [5] Che S, Liu Z, Ohsuma T, *et al.* Synthesis and characterization of chiral mesoporous silica[J]. *Nature*, 2004, 429(6989): 281-284.
- [6] Che S, Garcia-Bennett A E, Yokoi T. A novel anionic surfactant templating route for synthesizing mesoporous silica with unique structure[J]. *Nature Materials*, 2003, 2(12): 801-805.
- [7] 诸荣,陈航榕,施剑林,等.以嵌段共聚物为结构导向剂的SBA-15和SBA-16的合成及表征[J]. *无机材料学报*, 2003, 18(4): 855-860.
- [8] Zhao D, Feng J, Huo Q, *et al.* Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores[J]. *Science*, 1998, 279(5350): 548-552.
- [9] Zhao D, Huo Q, Feng J, *et al.* Nonionic triblock and star diblock copolymer and oligomeric surfactant syntheses of highly ordered, hydrothermally stable, mesoporous silica structures[J]. *Journal of America Chemistry Society*, 1998, 120(24): 6024-6036.
- [10] 魏亚青,吕江维,任君刚,等.非诺贝特/介孔二氧化硅的制备及缓释性能研究[J]. *应用化工*, 2020, 49(7): 1687-1692.
- [11] 翟婷婷.介孔纳米硅材料负载难溶性药物的制备及优化[D].天津:天津大学,2014.
- [12] Dong Y, Zhan X, Niu X, *et al.* Facile synthesis of Co-SBA-16 mesoporous molecular sieves with EISA method and their applications for hydroxylation of benzene[J]. *Microporous & Mesoporous Materials*, 2014, 185: 97-106.
- [13] 田博士,李庆锋,刘少华,等.氨基功能化介孔二氧化硅对布洛芬的吸附和缓释性能研究[J]. *化学研究与应用*, 2014, 26(4): 561-565.
- [14] 李莎,田金凤,张红,等.烷基修饰SBA-15的制备及药物缓释性能研究[J]. *沈阳化工大学学报*, 2012, 26(1): 57-62.
- [15] Tian B S, Yang C. Thermo-Sensitive poly(*N*-Isopropylacrylamide)/mesoporous silica nanocomposites as controlled delivery carriers: loading and release behaviors for drug ibuprofen[J]. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2011, 11(3): 1871-1879.
- [16] Kruk M, Jaroniec M. Gas adsorption characterization of ordered organic-inorganic nanocomposite materials [J]. *Chemistry of Materials*, 2001, 13(10): 3169-3183.
- [17] Grudzien R M, Grabicka B E, Jaroniec M. Adsorption studies of thermal stability of SBA-16 mesoporous silicas[J]. *Applied Surface Science*, 2007, 253(13): 5660-5665.
- [18] 孙丽娜,张晓彤,陈雷,等.功能化SBA-15-NH₂在药物布洛芬吸附与控制释放的研究[J]. *石油化工高等学校学报*, 2010, 23(3): 1-5. ■
- [17] Stakheev A Y, Kustov L M. Effects of the support on the morphology and electronic properties of supported metal clusters: modern concepts and progress in 1990s [J]. *Applied Catalysis A: General*, 1999, 188: 3-35.
- [18] Zeng S, Blanchard J, Breyse M, *et al.* Mesoporous materials from zeolite seeds as supports for nickel-tungsten sulfide active phases Part 2. Catalytic properties for deep hydrodesulfurization reactions [J]. *Applied Catalysis A: General*, 2006, 298: 88-93.
- [19] Baeza P, Villaruel M, Ávila P, *et al.* Spillover hydrogen mobility during Co-Mo catalyzed HDS in industrial-like conditions [J]. *Applied Catalysis A: General*, 2006, 304: 109-115.
- [20] Kabe T, Aoyama Y, Wang Danhong, *et al.* Effects of H₂S on hydrodesulfurization of dibenzothiophene and 4, 6-dimethyldibenzothiophene on alumina-supported NiMo and NiW catalysts [J]. *Applied Catalysis A: General*, 2001, 209: 237-247.
- [21] Yin C, Zhang H, Wu T, *et al.* Effect of naphthalene quinoline and H₂S on DBT hydrodesulfurization over unsupported NiMoW catalyst [J]. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 2019, 36(12): 1983-1990. ■

(上接第126页)