

文章编号:1004-1656(2011)10-1341-05

# 麦饭石含量对载药复合凝胶小球释药性能的影响

杨会霞<sup>1,2</sup>, 王文波<sup>1</sup>, 张俊平<sup>1</sup>, 王爱勤<sup>1\*</sup>

(1. 中国科学院兰州化学物理研究所, 兰州 730000;

2. 中国科学院研究生院, 北京 100039)

**摘要:**以瓜尔胶-g-聚丙烯酸/麦饭石复合水凝胶(GG-g-PAA/MS)和海藻酸钠(SA)为原料,双氯芬酸钠(DS)为模拟药物,采用离子凝胶法制备了载药复合凝胶小球,考察了pH敏感性以及MS含量对复合凝胶小球的封装率、载药率、溶胀性和药物释放行为的影响。结果表明:凝胶小球具有明显的pH敏感性,在不同pH介质中溶胀率和释放速率不同,在模拟胃液中基本不释放药物,而转入模拟肠液2h后其药物累积释放率就超过了60%;另外,与不含MS的样品相比,随着MS的增加,封装率、载药率、溶胀率和药物累积释放率而减小,表明在载药凝胶小球中引入MS,可以减缓药物的突释效应。

**关键词:**麦饭石; 凝胶小球; pH敏感性; 控制释放; 双氯芬酸钠

**中图分类号:** O636.1      **文献标识码:** A

## Effect of medicinal stone content on drug release behavior of diclofenac sodium-loaded composite hydrogel beads

YANG Hui-xia<sup>1,2</sup>, WANG Wen-bo<sup>1</sup>, ZHANG Jun-ping<sup>1</sup>, WANG Ai-qin<sup>1\*</sup>

(1. Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;

2. Graduate University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100049, China.)

**Abstract:** A novel guar gum-g-poly(acrylic acid)/medicinal stone/sodium alginate(GG-g-PAA/MS/SA) hydrogel beads were prepared by the ionic gelation technique. Effects of MS content on the swelling property, encapsulation efficiency and drug release behaviors were investigated using diclofenac sodium(DS) as a model drug. pH-sensitive properties and in vitro release kinetics of DS from the hydrogel beads were also studied. The results showed that DS was hardly released from the hydrogel beads in simulated gastric fluid, however, the cumulative release ratio was over 60% in simulated intestine fluid after 2h, which indicated that the hydrogel beads had good pH-sensitive. In addition, the encapsulation efficiency, swelling ratio and DS cumulative release were slowed down obviously with increasing MS content of the prepared hydrogel beads, which revealed that incorporating MS into the hydrogel beads can improve the burst release effect of the drug.

**Key words:** medical stone; hybrid composite; pH-sensitive; controlled release; diclofenac sodium

近年来,具有三维网络结构的pH敏感聚合物水凝胶在医药领域的应用引起人们广泛关注<sup>[1]</sup>。随着pH敏感水凝胶研究的深入,聚合物/无机复

合pH敏感水凝胶成为了当前研究的热点<sup>[2]</sup>。在聚合物水凝胶中引入无机成分,不仅可以改善聚合物水凝胶的网络结构,而且可以有效调控水凝

收稿日期:2010-12-27 修回日期:2011-05-09

基金项目:中国科学院“优秀博士学位论文、院长奖获得者科研启动专项资金”资助项目(2008-06)

联系人简介:王爱勤(1963-),男,研究员;主要研究方向:功能高分子材料。Email: aqwang@licp.cas.cn

胶的溶胀度和药物的释放行为等<sup>[3-4]</sup>。麦饭石 (Medicinal stone, MS) 是一种对生物无毒、无害并具有一定生物活性的复合矿物,其来源广泛,价格低廉,是无毒、无味、无副作用的保健药石,它具有多孔性,可通过离子交换和表面配位吸附重金属等物质<sup>[5]</sup>。MS 可与烯烃单体如丙烯酸和丙烯酰胺等反应形成水凝胶。当聚合物水凝胶中加入 MS 后,其表面结构变得疏松多孔,而且水凝胶的溶胀性能明显增强<sup>[6]</sup>。为此,本文以天然瓜尔胶 (GG)、麦饭石 (MS)、丙烯酸 (AA) 为原料,在自由基聚合制备瓜尔胶-g-聚丙烯酸/麦饭石 (GG-g-PAA/MS) 水凝胶的基础上,通过离子凝胶法制备了 pH 敏感的载药瓜尔胶-g-聚丙烯酸/麦饭石/海藻酸钠 (GG-g-PAA/MS/SA) 复合凝胶小球,以双氯芬酸钠 (DS) 为模拟药物,考察了其 pH 敏感性和 MS 含量对载药复合凝胶小球的包封率、载药率、溶胀率和药物释放行为的影响。

## 1 实验部分

### 1.1 原料和仪器

双氯芬酸钠 (Diclofenac sodium, DS, 山东省兖州制药厂); 丙烯酸 (AA, CP, 上海五联化工厂, 使用前减压蒸馏); 瓜尔胶 (Guar gum, GG, 食品级 (数均分子量 220000), 武汉天源生物技术有限公司); 过硫酸铵 (APS, AP, 西安化学试剂厂); N,N'-亚甲基双丙烯酰胺 (MBA, AP, 中国医药 (集团) 上海化学试剂公司); 麦饭石 (MS, 化学组成为:  $\text{SiO}_2$ , 68.89%;  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 14.06%;  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , 3.61%;  $\text{K}_2\text{O}$ , 3.18%;  $\text{Na}_2\text{O}$ , 4.86%;  $\text{CaO}$ , 1.33%;  $\text{MgO}$ , 2.59%; (香港) 奈曼旗中华麦饭石开发有限公司); 海藻酸钠 (SA, 上海化学试剂厂); 实验中所用其他试剂均为分析纯。

SPECORD200 紫外分光光度计 (德国耶拿分析化学股份公司); ZRS28G 型智能溶出试验仪 (天津大学无线电厂); 傅里叶变换红外光谱仪 (FT-IR 美国 Thermo Nicolet, NEXUS, TM, 溴化钾压片); Mettler Toledo 320 型 pH 计 [梅特勒-托利多 (上海) 有限公司]; DHG-9145A 型电热恒温鼓风干燥箱 (上海一恒科技有限公司)。

### 1.2 GG-g-PAA/MS 复合水凝胶的制备<sup>[6]</sup>

将 34 mL 氢氧化钠溶液 (pH 12.5, 0.067 mol/L) 加入到装有机械搅拌器、回流冷凝管、氮气管

和恒压加料管的 250 mL 四口烧瓶中,加入 1.20 g GG 制得分散溶液。将此溶液升温至 60℃ 并恒温 1h 后,向其中滴入含 100.8 mg 引发剂 APS 的 4mL 水溶液,10 min 后将反应物冷却至 40℃,向其中滴入含 7.2g AA、8.5 mL 氢氧化钠溶液 (8.0 mol/L) 21.6 mg MBA 和计算量的 MS 的混合溶液。滴完后缓慢升温至 70℃,继续恒温反应 3h。整个实验过程均用氮气保护并持续搅拌,所得的产物在 70℃ 干燥至恒重,粉碎后过 200 目网筛备用。

### 1.3 载药 GG-g-PAA/MS/SA 凝胶小球的制备

参考文献 [7-8] 将 DS 溶于蒸馏水中,在 30℃ 和 200 rpm 机械搅拌下,加入计算量的 GG-g-PAA/MS 复合水凝胶继续搅拌 2h,然后在溶液中缓慢加入 SA,将搅拌转速调整至 1000 rpm 继续搅拌 4h,将混合溶液静置抽真空脱气后,用注射器滴加到缓缓磁力搅拌的氯化钙溶液中,2h 后将形成的小球滤出,用适量蒸馏水洗涤,自然晾干后在 70℃ 烘箱内干燥至恒重,制得载药 GG-g-PAA/MS/SA 复合凝胶小球。

### 1.4 溶胀率和 pH 敏感性的测试

精密称定 0.2g 凝胶小球,加入到 250mL pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液中,在设定的时间内过滤出,用滤纸吸去凝胶小球表面多余水分,称重。按下式计算溶胀率:

$$\text{溶胀率} = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \quad (1)$$

式中:  $m_1$ ——干样品的质量 (g),  $m_2$ ——达到溶胀平衡后凝胶的质量 (g)。

用适量的 KCl、HCl、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、NaCl 和 NaOH 配制不同 pH 的缓冲液,然后再按上述操作过程测不同 pH 缓冲液中凝胶小球的溶胀率。

### 1.5 包封效率和载药率的测试

将 0.1000 g 载药 GG-g-PAA/MS/SA 复合凝胶小球分散到 25 mL pH 7.4 的磷酸盐缓冲溶液中,充分溶胀后用玻璃棒捣碎,再用 10 mL 冲洗玻璃棒,超声 30 min,然后将混合溶液在 5000 rpm 下离心 20 min,取上清液定容到 50 mL,稀释后在 276 nm 处测吸光度<sup>[7-9]</sup>。包封率和载药率分别按下式计算:

包封率 (%) = 测试样品中药物的重量 (g) / 理论上测试样中药物重量 (g) × 100

载药率 (%) = 测试样品中药物的重量 (g) / 测试样品的重量 (g) × 100

## 1.6 体外药物释放

按《中国药典》2005 年版二部附录 XC 浆法<sup>[10]</sup>。称取 0.20 g 干燥的载药凝胶小球, 加入到 500 mL 模拟胃液( pH 为 1.2 的缓冲溶液) 中, 2h 后弃去上述溶液, 立即加入模拟肠液( pH 为 6.8 的磷酸盐缓冲溶液) 中; 上述过程保持在温度为  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  和转速 50 r/min 的条件下, 间隔一定时间取释放液 5 mL( 同时补充同温度的同一缓冲液 5 mL), 所取样品用 0.45  $\mu\text{m}$  的滤器过滤后于 276 nm 处测定吸光度( 以缓冲溶液作空白), 根据各自的标准曲线方程, 计算样品的药物累积释放率。

## 2 结果与讨论

### 2.1 红外谱图分析

图 1 为( a) DS、( b) GG-g-PAA/30% MS、( c) DS-Loaded GG-g-PAA/30% MS、( d) GG-g-PAA/30% MS/SA 和( e) DS-Loaded GG-g-PAA/30% MS/SA 的红外光谱图。由图( a) 可见,  $1505\text{cm}^{-1}$  和  $1451\text{cm}^{-1}$  分别为 DS 分子上 N-H 的弯曲振动和 C-N 的伸缩振动吸收峰。图( b) 中  $1705\text{cm}^{-1}$  为 C=O 伸缩振动吸收峰,  $1564\text{cm}^{-1}$  为  $-\text{COO}^-$  的反对称伸缩振动,  $1456\text{cm}^{-1}$  和  $1410\text{cm}^{-1}$  为  $-\text{COO}^-$  基团的对称伸缩振动,  $1032\text{cm}^{-1}$  为 Si-O 的特征吸收峰; 而( e) 和( c) 中位于  $1705\text{cm}^{-1}$  处的 C=O 吸收峰移至  $1694\text{cm}^{-1}$ , 说明  $-\text{COO}^-$  基团和  $\text{Ca}^{2+}$  发生了交联; 同时还可看出,  $1505\text{cm}^{-1}$  和  $1451\text{cm}^{-1}$  处的吸收峰有

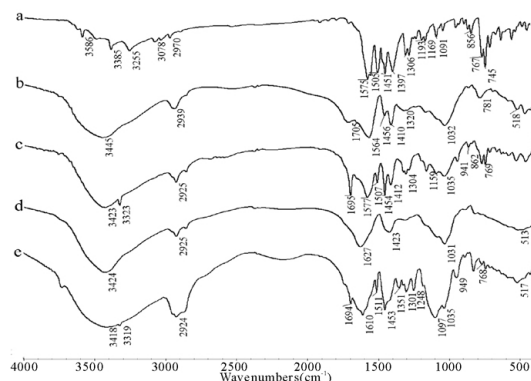


图 1 (a) DS (b) GG-g-PAA/30% MS (c) DS-Loaded GG-g-PAA/30% MS (d) GG-g-PAA/30% MS/SA (e) DS-Loaded GG-g-PAA/30% MS/SA 的红外光谱图

Fig. 1 FTIR spectra of (a) DS (b) GG-g-PAA/30% MS, (c) DS-Loaded GG-g-PAA/30% MS (d) GG-g-PAA/30% MS/SA, (e) DS-Loaded GG-g-PAA/30% MS/SA

一定的位移, 且在  $1610\text{cm}^{-1}$  和  $1453\text{cm}^{-1}$  处的吸收峰变宽, 红外光谱的这些变化, 表明药物 DS 被物理包封到 GG-g-PAA/MS/SA 凝胶小球中。

### 2.2 MS 含量对包封效率和载药率的影响

表 1 给出了 MS 含量对 DS 的包封率和载药量的影响。从表 1 可以看出, GG-g-PAA/MS/SA 小球对 DS 的包封率和载药量随着 MS 含量的增加而减小, 但减小幅度较小, 即使加入 30 wt% 的 MS, DS 的包封率和载药量只分别减小了 5.01% 和 1.17%。其可能的原因是: 在 GG-g-PAA/MS 接枝共聚过程中, MS 通过表面硅羟基参与聚合反应, 形成了规整地三维网络结构<sup>[6]</sup>, 尽管 MS 的加入减少了三维网络中亲水基团  $-\text{COOH}$  的数目, 但对 DS 的包封率和载药量并没有线性下降, 说明 DS 分子并没有与  $-\text{COOH}$  等发生作用, 而主要是通过吸附被物理包封在三维网络结构中。

表 1 MS 含量对包封率和载药率的影响

Table 1 Effect of MS content on the encapsulation efficiency and drug loading of GG-g-PAA/MS/SA hydrogel beads for DS

样品	包封率(%)	载药率(%)
GG-g-PAA/SA	94.86	7.91
GG-g-PAA/10% MS/SA	94.55	7.62
GG-g-PAA/20% MS/SA	90.04	7.27
GG-g-PAA/30% MS/SA	89.85	6.74

### 2.3 载药 GG-g-PAA/MS/SA 凝胶小球的 pH 敏感性

图 2 给出了 GG-g-PAA/30% MS/SA 凝胶小球在不同 pH 缓冲介质中的溶胀率变化。从图中可以看出, 随着 pH 值的增加, 凝胶小球的溶胀率先增加后降低。其原因如下: 在酸性溶液中, 凝胶小球中的  $-\text{COO}^-$  转换为  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOH}$  和  $-\text{OH}$  之间的氢键作用增加了聚合物之间的物理缠绕, 从而降低了溶胀率。随着溶液 pH 的升高,  $-\text{COOH}$  又逐步转换成  $-\text{COO}^-$ , 氢键作用减弱, 同时凝胶小球中带负电聚合物链间静电排斥作用逐步增强, 从而促使凝胶小球快速溶胀。再进一步提高 pH, 由于磷酸盐缓冲液中存在的离子形式主要为  $\text{PO}_4^{3-}$ , 它可与凝胶小球中的  $\text{Ca}^{2+}$  反应生成沉淀, 从而使凝胶小球中  $\text{Ca}^{2+}$  含量降低, 海藻酸盐逐渐溶解, 溶胀率降低。图 3 是凝胶小球在三种不同 pH 缓冲溶液中的药物累积释放曲线。从图 3 可见, 释放介质的 pH 不同, 其累积释放率不同, 进一步证实了

凝胶小球的 pH 敏感性。

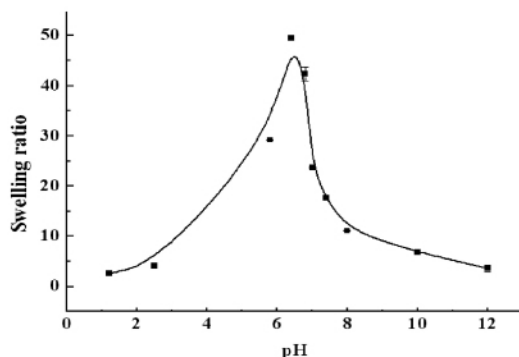


图 2 在不同 pH 缓冲介质中凝胶小球的溶胀率变化

Fig. 2 Variation of swelling ratio for the hydrogel composite in different pH solutions

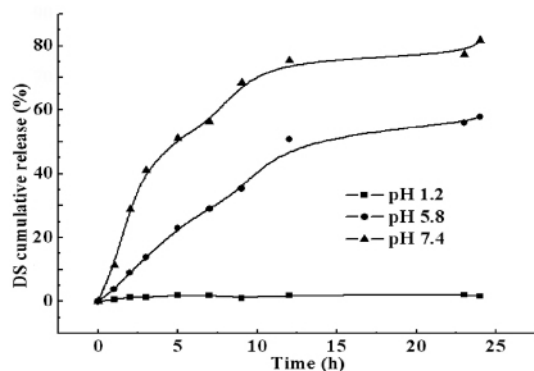


图 3 在不同 pH 缓冲介质中凝胶小球的累积释放率

Fig. 3 The cumulative release curves of DS from the GG-g-PAA/MS/SA composite hydrogel beads at various pHs. (MS content 30wt%, weight ratio of GG-g-PAA/MS to SA, 1:2. CaCl<sub>2</sub> concentration 5%)

#### 2.4 MS 含量对载药 GG-g-PAA/MS/SA 凝胶小球溶胀率的影响

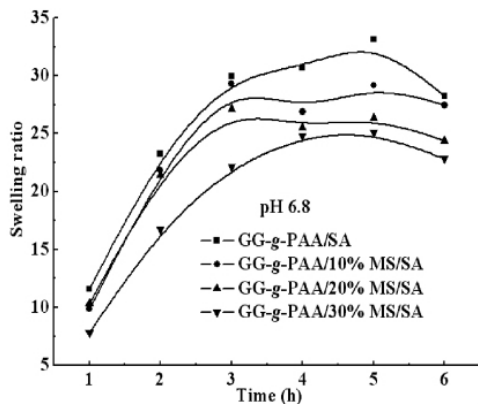


图 4 MS 含量对溶胀率的影响

Fig. 4 Effect of MS content on swelling ratio of the hydrogel beads

在药物缓释系统中,凝胶载体的溶胀性是影响药物释放速度的关键因素。图 4 给出了在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲溶液中 MS 含量对复合凝胶小球溶胀率的影响。从图中可以看出,随着 MS 含量的增加,溶胀率逐渐减小,30wt% MS 组的溶胀率最低。可能的原因是:在接枝共聚的过程中,MS 中的 -OH 参与反应。随 MS 含量增加,三维网络的交联密度增加,因而溶胀率降低。

#### 2.5 MS 含量对载药凝胶小球在不同 pH 介质中的累积释放率的影响

图 5 是凝胶小球在两种不同 pH 介质中的连续累积药物释放曲线。从图中可以看出,GG-g-PAA/MS/SA 凝胶小球在 pH 1.2 的缓冲介质中基本不释放,当转移至 pH 6.8 的缓冲介质中后,在 2h 内累积释放量达到 60% 以上。另外还可以看出,随着 MS 含量的增加,累积释放量逐渐减小,MS 含量为 30wt% 释放最慢,这和溶胀率有相似规律。

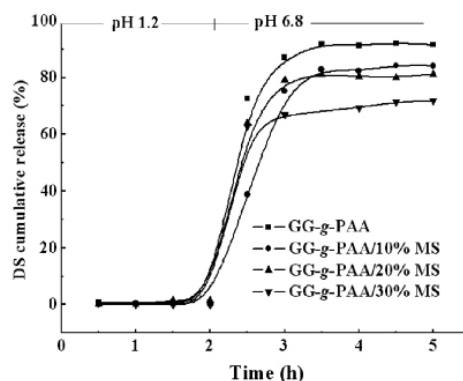


图 5 载药凝胶小球在不同 pH 介质中的连续释放

Fig. 5 The sequential release curves of DS from hydrogel beads in different pH solutions

#### 2.6 释放机理研究

为了更好地理解药物在复合水凝胶中的释放机理,采用 Peppas 方程进行释放数据拟合<sup>[11]</sup>:

$$Q_t/Q_\infty = kt^n \quad (4)$$

其中 k 为常数, t 为时间,  $Q_t/Q_\infty$  为在 t 时间的药物释放量占总药量的百分比。n 是一个用来判断药物释放机制的参数。如果  $n < 0.45$ , 说明释放主要是通过药物在小球内部孔道的扩散来实现的; 如果  $0.45 < n < 0.89$ , 说明释放是通过药物在小球内的扩散和小球骨架的溶蚀双重机制来实现的; 如果  $n > 0.89$ , 则说明骨架溶蚀是药物释放的主要机制。对于零级释放方程, 其假设是基于储

库型载药,即在一定时间内,药物的释放与总载药量不大,使得药物的释放速率可以稳定在一个常数<sup>[12]</sup>。由表 1 可以看出,当 GG-g-PAA/MS 复合水凝胶中 MS 含量为 20 wt% 和 30 wt% 时,拟合所得  $n$  值 $>0.45$  且 $<0.89$ ,表明相应的复合凝胶微球

的 DS 药物缓释是通过 DS 在小球内的扩散和小球骨架的溶蚀双重机制来实现的。然而,当 MS 含量为 0 wt% 和 10 wt% 时, $n$  值 $>0.89$ ,表明所对应的复合凝胶小球对 DS 控释机理为 Case-II 扩散机理,骨架溶蚀是药物释放的主要机制。

表 2 不同 MS 含量的凝胶小球中 DS 的释放机理

Table 2 Release mechanism of DS loaded in the hydrogel beads with different MS content

MS content( wt% )	$n$	$k\times10^2$	$r^2$	Drug transport mechanism
0	1.24	7.51	0.981	Case-II transport
10%	1.81	2.52	0.972	Case-II transport
20%	0.83	18.12	0.908	anomalous transport
30%	0.88	15.06	0.944	anomalous transport

3 结论

MS 可与 GG 和 AA 发生接枝共聚反应形成 GG-g-PAA/MS 复合三维网络水凝胶,然后再与 SA 通过离子凝胶法得到了 GG-g-PAA/MS/SA 复合凝胶小球。GG-g-PAA/MS/SA 小球具有明显的 pH

敏感性;随着 MS 含量的增加,载药凝胶复合小球溶胀率减小,释放速率减慢,当 MS 含量达到 30 wt% 时释放最慢,说明小球对 DS 的缓释作用是通过扩散和小球骨架的溶蚀双重机制来实现的,表明 MS 的引入有助于改善所得复合凝胶小球的药物缓释性能。

参考文献:

[1] Sung-Ching Chen ,Yung-Chih Wu ,Fwu-Long Mi et al. A novel pH-sensitive hydrogel composed of N,O-carboxymethyl chitosan and alginate cross-linked by genipin for protein drug delivery [J]. *J Control Rel* 96( 2004) 285-300.

[2] 何江川 林强. 温敏水凝胶溶胀行为及其分离性能[J]. 化学研究与应用 2004 ,16( 2) :187-190.

[3] Yuanqing Xiang ,Zhiqin Peng ,Dajun Chen. A new polymer/clay nano-composite hydrogel with improved response rate and tensile mechanical properties [J]. *Eur. Polym. J* , 2006 42( 9) : 2125-2132.

[4] C. Viseras ,P. Cerezo ,R. Sanchez et al. Current challenges in clay minerals for drug delivery [J]. *Appl Clay Sci* , 2010 48( 3) : 291-295.

[5] Changbin XIA. Kinetics of the adsorption of Pb<sup>2+</sup> ion with medicinal stone “maifanshi” in aqueous solutions. [J]. *Environm. Chem.* 2000 ,19( 5) : 436-440.

[6] Wenbo Wang ,AiQin Wang. Preparation ,swelling and water-retention properties of crosslinked superabsorbent hydrogels based on guar gum [J]. *Adva. Mater. Resea.* 2010 ,96: 177-182.

[7] Qin Wang ,Junping Zhang ,AiQin Wang et al. Preparation and characterization of a novel pH-sensitive chitosan-g-poly( acrylic acid) /attapulgit/sodium alginate composite hydrogel bead for controlled release of diclofenac sodium [J]. *Carbohydr. Poly.* 2009 ,78( 4) : 731-737.

[8] 汪琴 张俊平 王爱勤. 基于埃洛石的载药凝胶小球的制备及性能研究[J]. 化学研究与应用 2010 ,22( 7) : 858-863.

[9] Junping Zhang ,Qin Wang ,AiQin Wang et al. In situ generation of sodium alginate/hydroxyapatite nanocomposite beads as drug-controlled release matrices [J]. *Acta Biomater.* 2010 6( 2) : 445-454.

[10] 郑筱萸,蒋作君,邵明立,等. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 化学工业出版社 2005 ,二部附录: 73-74.

[11] Siepmann J ,Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose ( HPMC) [J]. *Adv Drug Deliv Rev* 2001 48: 139-57.

[12] Ritger PL ,Peppas NA. A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-Fickian release from non-swollable devices in the form of slabs ,spheres ,cylinders or discs [J]. *J Control Rel* 1987 4( 5) : 23-36.

( 责任编辑 钟安永)