

介孔分子筛 MCM-41 对阿司匹林缓释作用的研究

丁林, 王慧云* (济宁医学院药学院, 山东 日照 276826)

摘要: 目的 研究介孔分子筛 MCM-41 对阿司匹林的缓释作用。方法 以正硅酸乙酯为硅源, CTAB 为模板剂, 于室温、酸性条件下合成介孔分子筛 MCM-41。采用浸渍法将阿司匹林装载在 MCM-41 孔道中, 考察分子筛对阿司匹林的最大载药量。利用 XRD、氮吸附、红外光谱法对组装前后的分子筛进行表征, 并研究组装于分子筛上的阿司匹林在磷酸盐缓冲溶液中的释放情况。结果 MCM-41 对阿司匹林的最大载药量达 $0.34 \text{ g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。组装体中的阿司匹林 8 h 和 31 h 时累积释放 67.6% 和 90.2%。结论 介孔分子筛 MCM-41 对阿司匹林具有明显的缓释作用, 介孔分子筛可作为一种新型药物缓释材料。

关键词: 介孔分子筛 MCM-41; 阿司匹林; 缓释作用

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)05-0427-04

Effects of Mesoporous Molecular Sieve MCM-41 on the Sustained Release of Aspirin

DING Lin, WANG Huiyun* (School of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao 276826, China)

基金项目: 山东省卫生厅资助课题(2007HW036)

作者简介: 丁林, 男, 硕士生, 讲师 Tel: (0633)2983688 E-mail: jydinglin@sohu.com *通信作者: 王慧云, 女, 博士, 教授
Tel: (0633)2983687 E-mail: wang_huiyun@126.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the aspirin sustained release based on the matrix of mesoporous molecular sieve MCM-41. **METHODS** Mesoporous molecular sieve MCM-41 was synthesized using TEOS as silicon source and CTAB as templates at room temperature and under acidic conditions. Aspirin was loaded into MCM-41 by immersion method. The obtained aspirin-MCM-41 assembly was characterized by IR, XRD and N_2 -adsorption method. The maximum aspirin loading was determined. Finally the extended release of aspirin in assembly was demonstrated by *in vitro* release study. **RESULTS** The maximum aspirin loading into MCM-41 was $0.34 \text{ g}\cdot\text{g}^{-1}$. 67.6% and 90.2% of aspirin was released from the assembly at 8 h and 31 h, respectively. **CONCLUSION** The result showed that the effect of slow release for aspirin was achieved by using the mesoporous molecular sieve MCM-41 as matrix, indicating a potential application of mesoporous molecular sieve in the sustained drug release system.

KEY WORDS: mesoporous molecular sieve MCM-41; aspirin; sustained release

阿司匹林(aspirin, Asp)是常用的解热镇痛药,小剂量时具有较好的抗血栓作用,可用于心血管系统疾病的治疗和预防^[1]。近年来被广泛用于心血管系统疾病的预防和治疗。但普通的阿司匹林片在体内水解成水杨酸后对胃肠道黏膜有刺激作用。将 ASP 制成缓释制剂,有利于 ASP 血药浓度保持平稳,减少服药次数,同时减少胃肠道的刺激性,提高患者顺应性。常用的缓释材料主要有羟丙基纤维素,聚丙烯酸树脂 II,乙基纤维素^[2]、壳聚糖、蒙脱土等^[3]。

介孔分子筛的机械性能稳定,热稳定性较高,无药理活性、无毒性,具备作为药物载体的基本条件^[4-6]。其规则的孔道结构和化学均相性,利于药物结合在活性位点上,均匀地分散在介孔分子筛的孔道内形成组装体。组装体中介孔分子筛可控制药物的扩散和渗透时间,使药物活性分子在生物体内以适当的浓度释放出来,从而达到充分发挥药物疗效的目的。本实验以 MCM-41 为载体制备阿司匹林缓释组装体,为药物缓释新剂型以及药物的控制释放的研究提供依据和指导。

1 仪器与试剂

TU-1901 分光光度计(北京普析); Irprestige-21 红外分光光度计(日本岛津公司); X 射线粉末衍射仪(D/max-2500 型,日本); ASAP2020 型吸附仪(美国 Micromeritic), N_2 为吸附质; 78HW-1 恒温磁力搅拌器(江苏省金坛市荣华仪器有限公司); 101-2A 型电热鼓风干燥机(龙口市先科仪器厂); 高温箱式电阻炉(天津中环实验电炉有限公司); pH 酸度计(上海康仪仪器有限公司 pH-3C); DF-1 型集热式恒温磁力搅拌器(上海梅香仪器有限公司)。

Asp(山东新华制药股份有限公司,批号:0702238,含量:99.5%); 十六烷基三甲基溴化铵(CTAB,天津市大茂化学试剂厂,纯度 99.0%); 正硅酸乙酯(TEOS,中国医药集团上海化学试剂公

司); 磷酸二氢钠(天津市瑞金特化学品有限公司); 磷酸氢二钠(天津市瑞金特化学品有限公司); 无水乙醇(莱阳经济技术开发区精细化工厂); 浓 HCl(济南试剂总厂,分析纯 36%~38%)。

2 方法

2.1 介孔分子筛 MCM-41 的合成

将 14.0 mL 的 $12 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸在搅拌下缓慢加入 39.2 mL 的去离子水中,称取 0.8 g CTAB 加入上述溶液中,搅拌至溶液完全澄清(为使 CTAB 溶解可以适当加热),此时在搅拌下逐滴加入 4.13 mL TEOS,继续搅拌 3 h,过滤得白色产物。将产物先用去离子水洗涤,再用无水乙醇洗涤 2~3 次(洗掉分子筛外部残留的表面活性剂),于室温下干燥 12 h 后,将样品在 $550 \text{ }^\circ\text{C}$ 下焙烧 5 h(赶走其孔道之内的表面活性剂),得到白色粉末状产物,即 MCM-41^[6]。

2.2 阿司匹林在 MCM-41 中的组装

2.2.1 Asp 标准曲线的建立 用无水乙醇配制 $500 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 阿司匹林标准溶液,分别吸取 0.02, 0.06, 0.1, 0.2, 0.4, 0.6 mL 至 10 mL 量瓶中,定容。将配好的溶液在 $\lambda=270 \text{ nm}$ 处测量,以无水乙醇为空白对照,测所配阿司匹林溶液的吸光度 A 值。以 A 对浓度 C 作图得阿司匹林标准曲线,经线性回归得方程如下: $A=0.020 25C-0.005 49$, $r=0.999 8$ 。

2.2.2 Asp 在缓冲溶液中标准曲线的建立 准确称取阿司匹林 0.05 g,将其溶解于 pH=6.8 磷酸盐缓冲溶液中,定容至 500 mL,分别取 2, 4, 6, 8, 10 mL 至 10 mL 量瓶中,定容。将配好的溶液在 $\lambda=270 \text{ nm}$ 处测量,以磷酸盐缓冲溶液为空白对照,测所配阿司匹林溶液的吸光度 A 值。以 A 对浓度 C 作图得阿司匹林标准曲线,阿司匹林在磷酸盐缓冲溶液中的标准曲线方程为: $A=0.029 81C-0.001 01$, $r=0.999 7$ 。

2.2.3 Asp 在磷酸盐缓冲溶液中的释放 在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 下, 将 0.171 g 阿司匹林放入半透膜中, 将盛有组装体的半透膜袋系于溶出仪转蓝杆的下端, 放入盛有 100 mL 磷酸盐缓冲溶液的溶出杯中, 调节磁子为 $100 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的转速^[7], 在一定时间内测定组装体中药物于磷酸盐缓冲溶液中的释放速率。在 0.5, 1, 2, 4, 6 h 时吸取 10 mL 释放液^[8-9], 每次吸取释放液后及时补充等量的磷酸盐缓冲溶液, 测定释放液的紫外吸收。

2.2.4 Asp 在 MCM-41 中的组装 将分子筛 MCM-41(定量 1 g)分别浸于阿司匹林的乙醇饱和溶液, 加热至溶剂完全挥发, 连续重复 3 次, 用无水乙醇洗涤并抽滤, 测滤液中阿司匹林的含量, 计算出洗掉的药物的量以得出组装于介孔分子筛中的药物的量。

2.2.5 MCM-41-Asp 组装体的表征 将介孔分子筛 MCM-41 及其组装体, 进行 X-射线衍射分析, $\text{CuK}\alpha$ 辐射, 40 kV, 20 mA, 扫描范围 $0.5^\circ \sim 5^\circ$, 扫描速度为 $1^\circ \cdot \text{min}^{-1}$; 比表面积与孔径测定采用静态氮吸附容量法进行等温吸附和脱附, 实验温度是在 77°C ; 在 $400 \sim 4000 \text{ cm}^{-1}$ 范围内分别对空白分子筛 MCM-41、阿司匹林标准品、阿司匹林标准品与 MCM-41 物理混合物及组装体进行了红外光谱分析, 红外光谱扫描利用 Irprestige-21 型红外分光光度计(日本岛津公司), KBr 压片。

2.2.6 MCM-41 组装体中药物在磷酸盐缓冲溶液中的释放 在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 下, 将 0.504 g MCM-41-药物组装体放入半透膜中, 按“2.2.3”项下方法测定组装体中药物在 0.5, 1, 2, 4, 8, 11, 15, 20, 23, 31 h 的释放度。

3 结果与讨论

3.1 MCM-41-Asp 的载药量

通过计算得滤液中的阿司匹林的质量 0.988 mg, 被吸附在分子筛上的阿司匹林的质量为 0.521 g, 即最大载药量是 $0.34 \text{ g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

3.2 XRD 和红外光谱分析

将合成的 MCM-41 及阿司匹林的组装体, 进行 X-射线衍射分析, 得其 XRD 图谱, 见图 1。由图 1 可知, MCM-41 图谱在 $2\theta=2^\circ$ 左右出现了一个强衍射峰, 该峰对应着 100 晶面, 在 $2\theta=4^\circ$ 附近出现了一个较宽的衍射峰, 则对应于 MCM-41 的 110 和 200 晶面, 说明介孔分子筛 MCM-41 具有规则的孔道结构。组装体中各衍射峰发生了明显的变

化, 衍射峰高度明显降低, 且在 $2\theta=4^\circ$ 左右的峰几乎消失, 这是由于药物在孔道内的吸附而覆盖或占据了介孔分子筛 MCM-41 规则的孔道结构, 从而导致其衍射峰的变化, 充分说明阿司匹林分子已成功组装于 MCM-41 的分子孔道内。

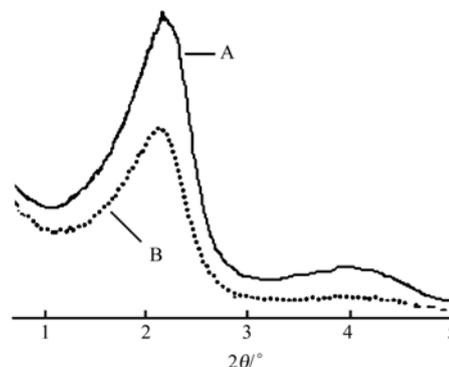


图 1 MCM-41 组装前后的 XRD 图谱

A-介孔分子筛 MCM-41; B-组装体 MCM-41-Asp

Fig 1 Power X-ray diffraction patterns of MCM-41

A-mesoporous molecular sieve MCM-41; B-MCM-41-Asp in assemblies

图 2 谱线 C、D 为组装体 MCM-41-Asp、MCM-41 的红外光谱图, 对照图 2 谱线 A、B, 组装体于 1750 cm^{-1} 处明显出现了羰基的特征伸缩振动峰, 说明组装体中出现了阿司匹林的羰基伸缩振动峰, 证明药物分子已成功组装于介孔分子筛 MCM-41 上。

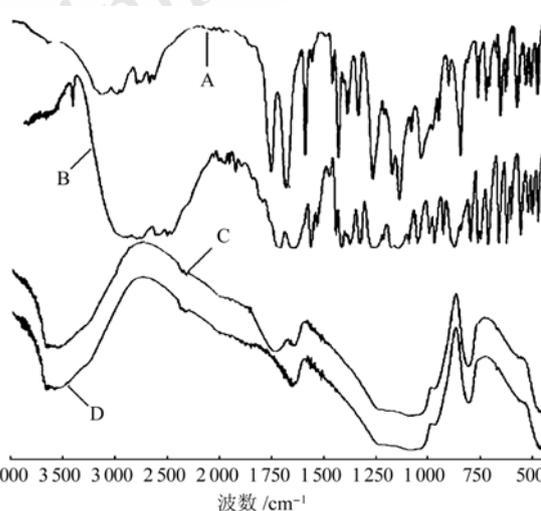


图 2 红外光谱图

A-Asp 与 MCM-41 物理混合物; B-Asp; C-Asp/MCM-41; D-MCM-41

Fig 2 IR spectra

A-aspirin and MCM-41; B-aspirin; C-aspirin/MCM-41; D-MCM-41

3.3 MCM-41-Asp 组装前后 N_2 吸附

MCM-41 氮吸附-脱附曲线, MCM-41 组装阿司匹林后氮吸附-脱附曲线, 及孔径分布曲线见图

3. 由图 3B 可知, MCM-41 的孔径约为 4.0 nm。由其 XRD 图谱及氮吸附-脱附曲线可知, 合成的 MCM-41 具有均一的介孔结构。图 3 C 曲线显示组装体氮气的吸附量明显下降, 这是因组装后 MCM-41 规则的孔道结构受到破坏、孔道面积明显减小所致, 说明阿司匹林成功组装于介孔分子筛 MCM-41 的孔道结构内。

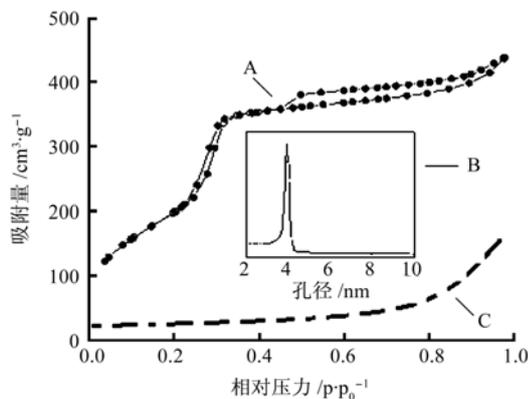


图 3 吸附-脱附等温线和孔径分布曲线
A-MCM-41 吸附曲线; B-MCM-41 孔径大小; C-Asp/MCM-41

Fig 3 Nitrogen sorption isotherms and pore size distributions zeolite

A-MCM-41; B-MCM-41; C-aspirin/MCM-41

3.4 Asp 的释放

阿司匹林和 MCM-41 阿司匹林组装体中药物在 pH=6.8 的磷酸盐缓冲溶液中的释放曲线见图 4。由图 4 A 可见, 在 6 h 时, 缓冲液中阿司匹林标准品已基本释放完; 由图 4 B 可知, 组装体中阿司匹林 8 h 时仅释放了 67.6%, 23 h 释放了 86.0%, 至 31 h 释放了 90.2%, 比较图 A、B 可得阿司匹林自介孔分子筛 MCM-41 上的释放是一个较为缓慢的过程。这是由于吸附至分子筛孔道内的阿司匹林

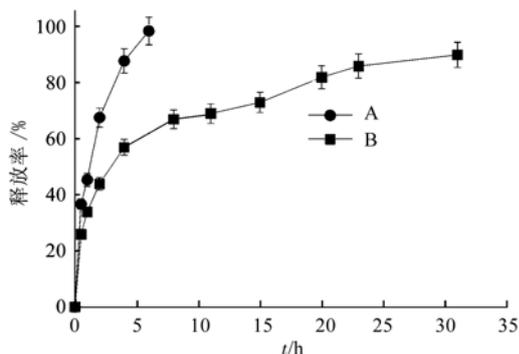


图 4 Asp 体外释放曲线 (n=6)

A-Asp 游离药物; B-Asp/MCM-41

Fig 4 Asp *in vitro* release (n=6)

A-Asp; B-aspirin/MCM-41

在释放过程中受到孔道结构的限制, 从而限制了它在水溶液中的溶解以及扩散, 此外阿司匹林的结构中羰基氧原子可能与分子筛中存在的硅、铝原子间形成配键, 从而增强了阿司匹林在介孔分子筛上的吸附能力, 由于上述两方面因素从而实现了介孔分子筛对阿司匹林的缓释作用。

4 结论

以 MCM-41 作为阿司匹林的载体, 对阿司匹林有最大吸附, 吸附量为 $0.521 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$ 。在模拟肠液中的释放速率 8 h 时阿司匹林仅释放了 67.6%, 23 h 释放了 86.0%, 至 31 h 释放了 90.2%, 说明介孔分子筛 MCM-41 对阿司匹林具有明显的缓释作用。因此, 分子筛 MCM-41 是一种较好的药物缓释材料。本实验为拓宽介孔分子筛作为药物载体的应用领域以及阿司匹林缓释、控释制剂的开发和研究提供了依据。

REFERENCE

- [1] QIAN C M, LI Y L. Studies on preparation of low dose aspirin sustained release capsule [J]. North Pharm J(西北药学杂志), 1999, 14(5): 210-211.
- [2] YANG H M, CHEN X, ZHAO K J. Study on the dissolution rate of aspirin sustained-release tablets containing chitosan [J]. Acad J Kaifeng Med Coll(河南大学学报), 2005, 24(1): 37-38.
- [3] YANG F, ZHAO W, ZHANG Q. Preparation and *in vitro* releasing property of aspirin-montmorillonite-chitosan sustained-release microsphere [J]. J Func Polymer(功能高分子学报), 2010, 23(1): 29-34.
- [4] ZHANG C, LIU Q, XU Z, et al. Synthesis and characterization of composite molecular sieves with mesoporous and microporous structure from ZSM-5 zeolites by heat treatment [J]. Micropor Mesopor Mater, 2003, 62(3): 157-163.
- [5] KLOETSTR K R, ZANDBERGEN H W, JANSEN J C. Overgrowth of mesoporous MCM-41 on faujasite [J]. Micropor Mesopor Mater, 1996, 6(5/6): 287-293.
- [6] CAO Y, BAI Y, XU Y. Research on the preparation of hydrochlorothiazide/MCM-41 as a new drug loading system and the effect of drug releasing [J]. Materials Review, 21(IX): 226-228.
- [7] SUN L B. Studies on dissolution conditions for low dosage aspirin enteric-coated tablet by uniform design [J]. J Qiqihar Med(齐齐哈尔医学院学报), 2005, 26(2): 162-163.
- [8] CAO Y, BAI Y, XIA Z N. Synthesis and drug loading/release performance of mesoporous molecular sieve MCM-41 with tunable pore sizes [J]. J Chin Ceram Soc(硅酸盐学报), 2009, 37(9): 1570-1574.
- [9] KWON I C, BZE Y H, KIM S W, et al. Electrically erodible polymer gel for controlled release of drugs [J]. Nature, 1991, 354(28): 291-299.

收稿日期: 2011-03-04