

# 浸渍离心法制备不同难溶性药物介孔二氧化硅纳米粒载药规律及机制研究

李胜男<sup>1</sup>, 王计瑞<sup>1</sup>, 张继琼<sup>2,3</sup>, 张继芬<sup>1\*</sup>

1. 西南大学药学院, 重庆 400716

2. 重庆航天职业技术学院, 重庆 400021

3. 重庆市江津师范进修学校, 重庆 402289

**摘要:** 目的 用浸渍离心法制备载不同性质的难溶性药物的介孔二氧化硅纳米粒(MSNs), 探寻药物质量浓度与载药量的关系和 MSNs 载药机制。方法 制备空白 MSNs, 用透射电子显微镜(TEM)和氮气吸附-脱附解析进行表征。以水飞蓟宾、葛根素、盐酸小檗碱、姜黄素和阿魏酸为模型药物, 分别固定药物溶液体积和药物质量, 采用浸渍离心法载药, 测定载药量, 分析载药规律, 并用紫杉醇、丹参酮 II<sub>A</sub> 和延胡索乙素 3 种药物对其载药规律进行验证。对载药量较高的水飞蓟宾、葛根素和阿魏酸 MSNs 进行扫描电子显微镜(SEM)和差示扫描量热法(DSC)表征, 分析载药机制。结果 空白 MSNs 粒径为 (220±21) nm, 比表面积为 353.53 m<sup>2</sup>/g, 平均孔径 1.53 nm, 孔容积率约为 0.4 cm<sup>3</sup>/g。在药载比不变的情况下, 无论是固定药物溶液体积, 还是固定药物质量, 载药量都与药物质量浓度呈线性关系, 且与药物性质无关, 5 种药物的综合回归方程分别为固定药物溶液体积  $Y=0.3517X+0.9825$ ,  $r=0.9914$  和固定药物质量  $Y=0.3592X+0.2483$ ,  $r=0.9910$ 。SEM 显示载药 MSNs 表面没有明显的药物结晶。载药 MSNs 的 DSC 均观察到了药物的熔融峰, 但单位吸热量均比等比例的机械混合物明显减小。结论 药物溶液质量浓度是决定 MSNs 浸渍离心法载药效果的关键因素, 药物主要以无定形及微晶形式分散于 MSNs 的介孔中。

**关键词:** 介孔二氧化硅纳米粒; 难溶性药物; 载药规律; 水飞蓟宾; 葛根素; 盐酸小檗碱; 姜黄素; 阿魏酸; 紫杉醇; 丹参酮 II<sub>A</sub>; 延胡索乙素; 浸渍离心法

中图分类号: R286.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)13-2638-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.13.009

## Law and mechanism of incorporating different insoluble drugs into mesoporous silica nanoparticles by dipping centrifugation method

LI Sheng-nan<sup>1</sup>, WANG Ji-rui<sup>1</sup>, ZHANG Ji-qiong<sup>2,3</sup>, ZHANG Ji-fen<sup>1</sup>

1. College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400716, China

2. Chongqing Aerospace Polytechnic, Chongqing 400021, China

3. Chongqing Jiangjin Teacher Training School, Chongqing 402289, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between drug concentration and drug loading efficiency and to explore mechanism of drug loading by incorporating different insoluble drugs into mesoporous silica nanoparticles with dipping centrifugation method. **Methods** Mesoporous silica nanoparticles were characterized by transmission electron microscopy and nitrogen adsorption-desorption analysis. Silybin, puerarin, berberine, curcumin, and ferulic acid were used as model drugs and loaded into mesoporous silica nanoparticles using two technologies: The volume of drug solution or drug amount was fixed respectively. The relationship between drug concentration and drug loading was analyzed. Paclitaxel, tanshinone II<sub>A</sub> and tetrahydropalmatine were used to validate the law. Nanoparticles loaded silybin, puerarin, and ferulic acid with high drug loading efficiency were characterized by scan electron microscopy and DSC. **Results** The average size of mesoporous silica nanoparticles was (220 ± 21) nm, with a specific surface area of 353.53 m<sup>2</sup>/g, pore size of 1.53 nm and pore volume of about 0.4 cm<sup>3</sup>/g. In the condition of a fixed mass ratio of drug to mesoporous silica nanoparticles, the drug loading efficiency was always linearly related to the drug concentration at the above preparation technology even if drug loading of different drugs were analyzed together. No obvious drug crystallines were observed in

收稿日期: 2017-03-12

基金项目: 西南大学国家级大学生创新创业训练计划项目 (201610635023)

作者简介: 李胜男, 女, 本科生, 研究方向为中药药剂。

\*通信作者 张继芬, 副教授, 博士, 主要从事中药新制剂研发。Tel: (023)68251225 E-mail: zhjf@swu.edu.cn

the surface of nanoparticles by scan electron microscopy. Melting peaks of silybin, puerarin and ferulic acid were all observed in DSC curves of mesoporous silica nanoparticles loaded drugs, but their heat absorption amounts per mg were all smaller than physical mixtures. **Conclusion** The drug solution concentration was the key factor on drug loading efficiency of mesoporous silica nanoparticles by dipping centrifugation method and drugs existed in pores of mesoporous silica nanoparticles in crystalline and amorphous forms.

**Key words:** mesoporous silica nanoparticles; insoluble drugs; drug loading law; silybin; puerarin; berberine; curcumin; ferulic acid; paclitaxel; tanshinone II<sub>A</sub>; tetrahydropalmatine; dipping centrifugation method

介孔二氧化硅纳米粒<sup>[1-2]</sup> (mesoporous silica nanoparticles, MSNs) 是一种以二氧化硅为材料制备的具有均一可调介孔(2~50 nm)孔道的纳米粒。相对于其他纳米材料而言, MSNs 具有比表面积大、孔隙率高、载药能力好、孔道易调节、能很好地调控药物释放、内外表面易修饰、靶向性高等优势<sup>[3-6]</sup>, 在生物医药领域显示出良好的应用前景, 基于 MSNs 的纳米给药系统已被广泛用于各种药物的递送研究<sup>[7-9]</sup>。从 2001 年 Vallet-Regí 等<sup>[10]</sup>首次用 MCM-41 型 MSNs 装载难溶性药物布洛芬以后, 越来越多的难溶性药物, 如三氧化二砷<sup>[2]</sup>、姜黄素<sup>[9]</sup>、紫杉醇<sup>[11]</sup>、穿心莲内酯<sup>[12]</sup>、吡哆美辛<sup>[13]</sup>、白藜芦醇<sup>[14]</sup>等, 被包载于 MSNs 中。难溶性药物通过吸附在材料的表面及内部孔道中, 以纳米级小粒子或非晶态存在, 从而提高难溶性药物的溶解度或溶出度<sup>[15-16]</sup>; 同时, 介孔材料较高的比表面积也利于药物的溶出<sup>[17]</sup>。

用 MSNs 提高难溶性药物的溶出, 首要前提是药物能较好地包载于 MSNs 中。本课题组研究之初曾以盐酸小檗碱为模型药物, 发现无论如何改变工艺条件, 如 MSNs 的孔径、载药时间、温度、振荡速度、药载比等, 载药量均小于 4%, 载药效果差。由此引发思考: MSNs 是不是对所有难溶性药物都有较好的包载效果? 如果不是, 那么具有何种性质的药物更适用于 MSNs 载体? 探究这一问题对 MSNs 作为药物载体的应用具有重要意义。而目前尚无研究直接回答这些问题, 也难以通过对文献的分析整理回答这些问题, 因为目前有关 MSNs 的报道都仅以一种难溶性药物为模型, 且不同文献报道所用的 MSNs 性质又不同, 彼此之间缺乏可比性。因此, 有必要在同一实验室条件下进行 MSNs 包载难溶性药物的载药规律研究。

本研究选择一系列不同理化性质的难溶性药物(水飞蓟宾、葛根素、小檗碱、姜黄素、阿魏酸、紫杉醇、丹参酮 II<sub>A</sub> 和延胡索乙素等)为模型药物, 比较 MSNs 对不同难溶性药物的包载效果, 探寻影

响 MSNs 载药效果的关键药物性质, 揭示 MSNs 的适用范围, 为 MSNs 作为药物载体的合理应用提供依据。

## 1 仪器与材料

FA2004A 电子天平, 精度万分之一, 上海精天仪器有限公司; SB-5200D 超声波清洗机, 宁波新芝生物科技股份有限公司; SHA-BA 水浴恒温振荡器, 常州澳华仪器有限公司; TG16-WS 台式高速离心机, 长沙湘仪离心机仪器有限公司; 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; JSM-6510LV 扫描电子显微镜(SEM)、JEM-2100 透射电子显微镜(TEM), 日本 Hitachi 公司; JY98-3D 超声波细胞粉碎机, 宁波新芝生物科技股份有限公司; U-3010 型紫外可见分光光度计, 日本株式会社日立高新技术那珂事业所; Quadrasorb evo 2QDS-MP-30 比表面及孔隙度分析仪, 美国康塔仪器公司; 200PC 热分析仪, 德国 Netzsch 公司。

葛根素(批号 140602, 质量分数>98%)、盐酸小檗碱(批号 H20130706, 质量分数>98%), 四川玉鑫药业有限公司; 水飞蓟宾, 批号 130514, 质量分数>95%, 辽宁盘锦华成制药有限公司; 姜黄素, 批号 X20160930-LY01, 质量分数>95%, 河南中大恒源生物科技股份有限公司; 紫杉醇, 批号 33069-62-4, 质量分数>99%, 美仑生物有限公司; 阿魏酸(批号 ZL141015G, 质量分数>98%)、延胡索乙素(批号 ZL1400106R, 质量分数>98%), 南京泽朗医药科技有限公司; 丹参酮 II<sub>A</sub>, 批号 140804, 质量分数>95%, 西安鸿生生物技术有限公司; 硅酸四乙酯、十六烷基三甲基溴化胺, 上海阿拉丁试剂有限公司; 其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 药物的定量测定

**2.1.1 测定方法选择** 取空白 MSNs 约 10 mg, 加甲醇 30 mL, 探头超声 1 min (工作时间 2 s, 间歇时间 2 s, 超声强度 1 000 W), 10 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 备用。同时分别配制各药物的甲

醇对照品溶液。取空白 MSNs 的上清液和各药物的对照品溶液分别在 200~600 nm 的波长内扫描。结果显示,水飞蓟宾、葛根素、盐酸小檗碱、姜黄素、阿魏酸、紫杉醇、丹参酮 II<sub>A</sub> 和延胡索乙素的吸收波长分别为 288、250、347、424、323、227、268、282 nm。结果发现空白 MSNs 在波长 200~600 nm 无吸收,不影响各药物的检测。由此选定用紫外-可见分光光度法进行各药物的定量测定。

**2.1.2 方法学验证** 按照《中国药典》2015 年版四部“9101 药品质量标准分析方法验证指导原则”进行相应的方法学验证。各药物的标准曲线回归方程和线性范围见表 1。各药物重复性试验的 RSD 均小于 3%,加样回收率在 98%~105%,准确度良好。

表 1 各药物的标准曲线回归方程和线性范围 ( $n=3$ )

Table 1 Standard curves and linearity ranges for different model drugs ( $n=3$ )

| 药物                  | 回归方程               | $r$    | 线性范围/<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) |
|---------------------|--------------------|--------|-----------------------------------------------|
| 水飞蓟宾                | $Y=0.0428X+0.0145$ | 0.9998 | 1.30~32.40                                    |
| 葛根素                 | $Y=0.0596X-0.0059$ | 0.9995 | 1.22~30.60                                    |
| 小檗碱                 | $Y=0.0490X+0.0170$ | 0.9998 | 0.12~75.00                                    |
| 姜黄素                 | $Y=0.1501X+0.0002$ | 0.9999 | 0.86~8.56                                     |
| 阿魏酸                 | $Y=0.1032X-0.0049$ | 0.9999 | 0.10~10.16                                    |
| 紫杉醇                 | $Y=0.0354X+0.0042$ | 0.9997 | 0.32~40.20                                    |
| 丹参酮 II <sub>A</sub> | $Y=0.0962X+0.0094$ | 0.9999 | 0.20~24.68                                    |
| 延胡索乙素               | $Y=0.0146X+0.0169$ | 0.9996 | 4.85~50.50                                    |

## 2.2 空白 MSNs 的制备与表征

**2.2.1 空白 MSNs 的制备** 参考文献方法<sup>[18]</sup>并加以改进。称取 0.2 g 十六烷基三甲基溴化胺置于 1 000 mL 的圆底烧瓶中,加入 960 mL 的去离子水,溶解后加入 7 mL 2 mol/L NaOH 溶液,80 °C 恒温搅拌 30 min,以 1 mL/min 的速度滴加 9.0 g 硅酸四乙酯,继续搅拌 2 h,10 000 r/min 离心 15 min,沉淀分别用纯水、无水乙醇各洗涤 3 次,45 °C 干燥,得到白色固体,再于马弗炉中 550 °C 煅烧 5 h,取出,即得空白 MSNs。

**2.2.2 TEM 观察** 样品用纯化水分散后滴于铜网上,室温挥干后用 TEM 观察空白 MSNs 的形貌特征和内部孔道的结构特点,电子束电压为 100 kV。结果见图 1。可见制备的空白 MSNs 样品介孔结构为独特蜂窝状,孔道之间互不影响,介孔结构清晰,具有较好的有序性。

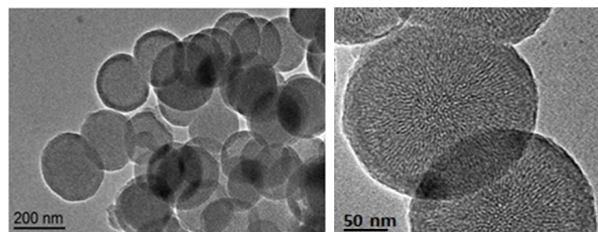


图 1 空白 MSNs 的 TEM 照片

Fig. 1 TEM of blank MSN

**2.2.3 氮气吸附/脱附分析** 采用氮气吸附-脱附法分析 MSNs 的比表面及孔径分布。分析前将样品在 120 °C 氮气流中脱气 20 h。绘制 MSNs 的氮气吸附等温线(图 2)和孔径分布图(图 3)。等温线(图 2)为典型的 IV 型吸附等温线,说明孔径分布较均匀。从孔径分布曲线(图 3)可以看出,MSNs 的孔径分布较集中。利用 BET 方程计算得到样品的比表面积是 353.53 m<sup>2</sup>/g,通过 BJH 模型吸附曲线计算得到 MSNs 的平均孔径是 1.53 nm,孔容积率约为 0.4 cm<sup>3</sup>/g。

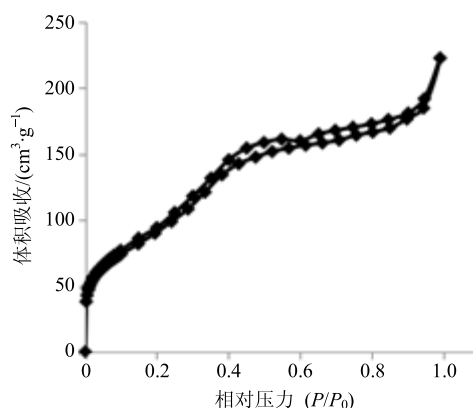


图 2 空白 MSNs 的氮气吸附等温线

Fig. 2 Nitrogen adsorption-desorption isotherms for MSNs

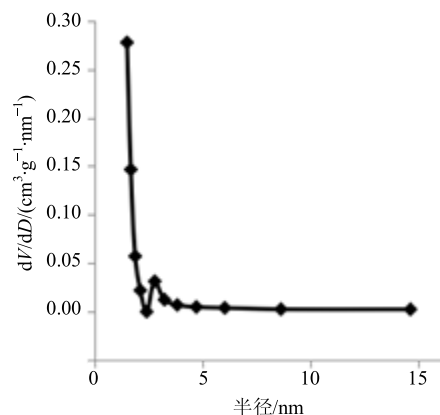


图 3 空白 MSNs 的孔径分布图

Fig. 3 Pore size distribution of MSNs

## 2.3 载药规律研究

**2.3.1 载药 MSNs 的制备** 以水飞蓟宾、葛根素、盐酸小檗碱、姜黄素、阿魏酸为模型药物，采用浸渍离心法制备载药 MSNs。在药载比恒定为 1:2 的前提下，设置 2 组工艺条件。工艺条件 1：固定药物溶液体积而改变药物质量，体积均为 1 mL，见表 2；工艺条件 2：固定药物质量而改变药物溶液体积，见表 3。制备过程如下：精密称取 MSNs 适量，加入一定体积的药物乙醇溶液，涡旋 10 min 后放入恒温摇床，150 r/min 室温振荡 24 h，10 000 r/min 离心 15 min，沉淀 50 ℃干燥，即得。

**2.3.2 载药量的测定** 精密称取载药 MSNs 适量，加入 30 mL 甲醇，探头超声 1 min（工作时间 2 s，间歇时间 2 s，超声强度 1 000 W）。10 000 r/min 离心 10 min，取上清液稀释一定倍数后测定药物量，计算载药量，结果见表 2、3。

**2.3.3 载药规律的分析** 分别将 2 种工艺条件下 5 种药物的质量浓度和载药量合在一起，以质量浓度为横坐标，载药量为纵坐标，绘制相关图。固定药物溶液体积时的相关性图见图 4-A，回归方程为

表 2 工艺条件 1 制备的各载药 MSNs 的载药量 ( $n=3$ )

Table 2 Drug loading of different MSNs prepared using technology 1 ( $n=3$ )

| 药物   | 质量浓度/<br>( $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) | MSNs 质量/<br>mg | 载药量/%          |
|------|---------------------------------------------|----------------|----------------|
| 水飞蓟宾 | 5.16                                        | 10.32          | $2.65\pm0.31$  |
|      | 10.32                                       | 20.64          | $3.07\pm0.25$  |
|      | 25.81                                       | 51.61          | $10.60\pm1.73$ |
|      | 51.61                                       | 103.22         | $18.83\pm0.81$ |
| 葛根素  | 10.32                                       | 20.64          | $4.37\pm0.23$  |
|      | 25.80                                       | 51.60          | $12.36\pm0.76$ |
|      | 51.60                                       | 103.20         | $21.62\pm0.63$ |
|      | 103.20                                      | 206.40         | $35.30\pm1.15$ |
| 小檗碱  | 5.52                                        | 11.04          | $2.00\pm0.12$  |
|      | 7.88                                        | 15.76          | $3.74\pm0.10$  |
|      | 12.53                                       | 25.06          | $4.51\pm0.12$  |
| 姜黄素  | 2.65                                        | 5.30           | $1.22\pm0.04$  |
|      | 5.30                                        | 10.59          | $3.05\pm0.08$  |
|      | 10.59                                       | 21.18          | $4.51\pm1.90$  |
| 阿魏酸  | 9.19                                        | 18.38          | $1.88\pm0.47$  |
|      | 22.98                                       | 45.96          | $11.42\pm1.52$ |
|      | 45.95                                       | 91.90          | $17.94\pm1.97$ |
|      | 83.55                                       | 167.10         | $30.53\pm1.04$ |

表 3 工艺条件 2 制备的各载药 MSNs 的载药量 ( $n=3$ )

Table 3 Drug loading of different MSNs prepared using technology 2 ( $n=3$ )

| 药物   | 质量浓度/<br>( $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) | 体积/mL | MSNs 质量/<br>mg | 载药量/%          |
|------|---------------------------------------------|-------|----------------|----------------|
| 水飞蓟宾 | 10.32                                       | 2.5   | 51.61          | $3.91\pm0.21$  |
|      | 25.81                                       | 1.0   |                | $10.60\pm1.73$ |
|      | 51.61                                       | 0.5   |                | $19.71\pm3.53$ |
| 葛根素  | 10.32                                       | 5.0   | 103.20         | $2.45\pm0.12$  |
|      | 25.80                                       | 2.0   |                | $8.75\pm0.89$  |
|      | 51.60                                       | 1.0   |                | $21.60\pm1.45$ |
| 小檗碱  | 6.25                                        | 2.0   | 24.90          | $2.09\pm0.21$  |
|      | 12.53                                       | 1.0   |                | $4.51\pm0.43$  |
| 姜黄素  | 2.58                                        | 1.0   | 5.16           | $0.86\pm0.08$  |
|      | 5.16                                        | 0.5   |                | $3.72\pm0.44$  |
| 阿魏酸  | 9.19                                        | 5.0   | 91.90          | $2.65\pm0.87$  |
|      | 22.98                                       | 2.0   |                | $7.60\pm1.54$  |
|      | 45.95                                       | 1.0   |                | $17.94\pm2.09$ |
|      | 83.55                                       | 0.6   |                | $27.72\pm1.93$ |

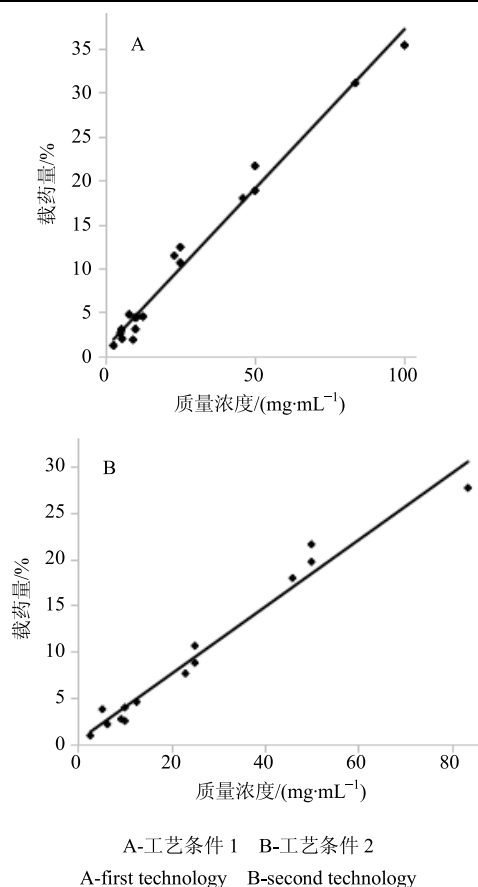


图 4 载药量与药物质量浓度的相关图

Fig. 4 Correlation diagrams between drug loading and drug concentration

$Y=0.3517X+0.9825$ ,  $r=0.9914$ 。固定药物质量时的相关性图见图 4-B, 回归方程为  $Y=0.3592X+0.2483$ ,  $r=0.9870$ 。

**2.3.4 载药规律的验证** 配制紫杉醇、丹参酮 II<sub>A</sub> 和延胡索乙素的无水乙醇饱和溶液, 测定溶解度。取饱和溶液 1 mL, 按 1:2 的药载比加入空白 MSNs, 按照“2.3.1”项下的方法包载药物, 测定载药量, 并与根据已探讨出的载药规律( $Y=0.3517X+0.9825$ ,  $r=0.9914$ ) 预测的载药量进行比较, 结果见表 4。

## 2.4 载药 MSNs 的表征

### 2.4.1 SEM 观察 取适量空白 MSNs 和分别包载水

表 4 载药规律验证结果 ( $n=3$ )

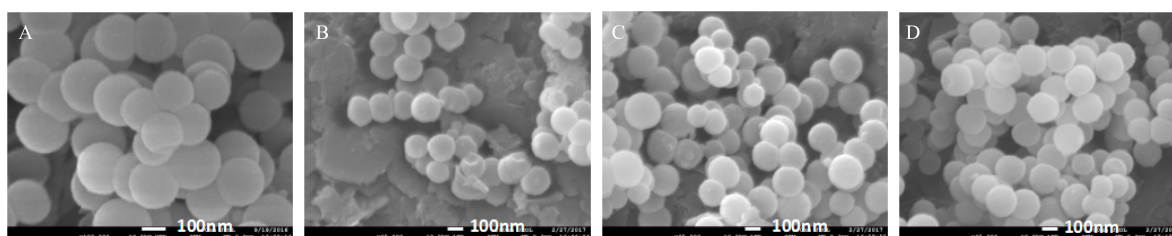
Table 4 Verifying results of drug loading law ( $n=3$ )

| 药物                  | 溶解度/<br>(mg·mL <sup>-1</sup> ) | 载药量/% |            | 偏差/%  |
|---------------------|--------------------------------|-------|------------|-------|
|                     |                                | 预测    | 实测         |       |
| 紫杉醇                 | 48.14                          | 18.29 | 18.46±0.78 | 0.93  |
| 丹参酮 II <sub>A</sub> | 0.84                           | 1.23  | 2.07±0.26  | 68.29 |
| 延胡索乙素               | 31.01                          | 12.18 | 14.58±1.11 | 19.70 |

飞蓟宾、葛根素、阿魏酸的载药 MSNs, 用 SEM 观察其形态和表面结构。图 5 显示空白 MSNs 呈规则、圆整的球形粒子状, 粒径在 100 nm 左右, 且 MSNs 表面光滑。各载药 MSNs 的形态、粒径等均与空白 MSNs 一致, 表面均未见明显的药物结晶。

**2.4.2 差示扫描量热法 (DSC)** 分别按最大载药量称取一定质量的原料药和空白 MSNs, 混合均匀, 制备物理混合物。将空白 MSNs、原料药、载药 MSNs、原料药与 MSNs 的物理混合物进行 DSC 分析。DSC 工作条件: 样品质量 5 mg; 升温范围为水飞蓟宾组、阿魏酸组: 50~200 °C, 空白 MSNs、葛根素组: 50~250 °C; 升温速率 5 °C/min; 参比物为空铝坩埚; 气氛为氮气 (质量分数为 99.99%)。

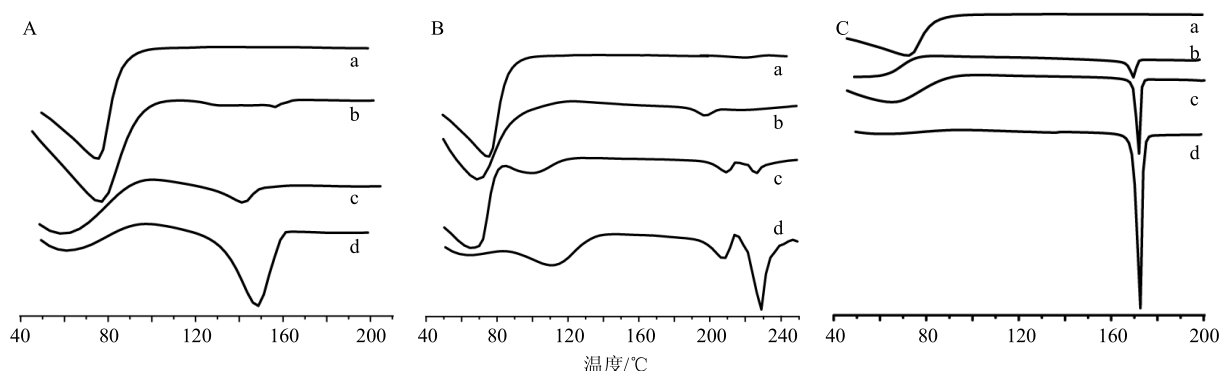
各样品的 DSC 图见图 6。水飞蓟宾组中, 原料药、物理混合物和载药 MSNs 的熔点峰分别为 149.0、139.9、155.2 °C, 物理混合物和载药 MSNs 的单位吸热量分别为 58.75、3.2 J/mg。葛根素组中, 原料药、物理混合物和载药 MSNs 的熔点峰分别为 208.2、209.7、198.1 °C, 物理混合物和载药 MSNs 的单位吸热量分别为 40.91、18.06 J/mg。阿魏酸组



A-空白 MSNs B-载水飞蓟宾 MSNs C-载葛根素 MSNs D-载阿魏酸 MSNs  
A-blank MSNs B-MSNs loaded silybin C-MSNs loaded puerarin D-MSNs loaded ferulic acid

图 5 空白及载药 MSNs 的扫描电镜照片

Fig. 5 Scan electron microscopy of blank MSNs and MSNs loaded drugs



A-水飞蓟宾 B-葛根素 C-阿魏酸 a-空白 MSNs b-载药 MSNs c-药物与空白 MSNs 的物理混合物 d-原料药  
A-silybin B-puerarin C-ferulic acid a-blank MSNs b-MSNs loaded with drug c-physical mixture of drug and MSNs d-crude materials

图 6 各样品的 DSC 图

Fig. 6 DSC curves of different samples

原料药、物理混合物和载药 MSNs 的熔点峰分别为 174.3、172.9、171.8 °C, 物理混合物和载药 MSNs 的单位吸热量分别为 170.2、55.27 J/mg。

### 3 讨论

#### 3.1 模型药物的选择

研究选用了水飞蓟宾、葛根素、小檗碱、姜黄素和阿魏酸作为模型药物探讨规律。其中, 水飞蓟宾、葛根素属于黄酮类, 小檗碱属于生物碱类、姜黄素属于酚类, 阿魏酸属于有机酸类化合物, 其相对分子质量分别为 482.44、416.38、235.32、368.39、194.19,  $\lg P$  分别为 2.36、0.38、3.28、3.85、1.26,  $pK_a$  分别为 5.3、7.4、11.53、8.38、4.99。这几个物质在分子结构、脂溶性、相对分子质量、荷电性各方面都覆盖了较大的范围, 可在一定程度上代表来源于中药的不同难溶性药物。

#### 3.2 载药方法选择

MSNs 的载药方法主要有以下 2 种: (1) 溶剂挥发法<sup>[12,19]</sup>: 将一定量的待测药物溶于有机溶剂后, 滴加到 MSNs 粉末中, 搅拌或超声至 MSNs 完全分散, 再挥去有机溶剂。(2) 浸渍离心法<sup>[11,13]</sup>: 将 MSNs 粉末加入到待测药物的有机溶剂中, 搅拌或超声使药物分散到 MSNs 中, 离心, 分离沉淀, 即得。2 种方法均是先将药物完全溶解于有机溶剂, 再与空白 MSNs 一起分散, 药物部分进入到 MSNs 的孔道中, 部分可能吸附于 MSNs 表面, 部分仍然溶解于有机溶剂中。方法 (2) 通过离心将仍然溶解在溶剂中的那部分药物分离除去, 而方法 (1) 通过挥干溶剂将该部分药物强行留在 MSNs 表面。所以, 方法 (1) 的载药量更高, 但药物突释也更快。为考察 MSNs 对药物的真实载药能力, 本研究选用浸渍离心法进行载药规律探讨。

#### 3.3 载药规律探究

药载比是影响载药量的重要因素。然而, 在同一药载比下, 制备工艺仍有 2 种: (1) 固定药物溶液体积, 改变药物溶液质量浓度调节投药量, 载体质量随之成比例改变; (2) 固定载体和药物量, 改变药物溶液体积和质量浓度。这 2 种条件下, MSNs 对药物的包载效果是否有显著差异, 尚无文献可参考。故本研究对这 2 种条件下的载药规律进行了探索。结果发现, 2 种情况下, 5 种药物的包载均显示出相同的规律。

表 2 的设计为固定药载比, 当药物溶液体积恒定, 提高药物质量浓度, 载药量增大。分析原因:

药物体积固定, 药物质量浓度增加使投药量增加, 为保持同一药载比, 加入的 MSNs 量必然增大, 其介孔所能吸收的药物溶液体积增大。载体用量增加的影响被进入 MSNs 空隙的药物溶液体积增大抵消, 而药物质量浓度增加的影响还在, 故载药量增大。

表 3 的设计是固定药物质量和载体质量, 提高药物溶液浓度而减少其体积, 载药量增大。分析原因: 载体质量固定意味着 MSNs 的孔道体积固定, 在药物溶液体积大于孔道体积的前提下, 所能吸收的药物溶液体积也就被固定, 影响载药量的只能是药物质量浓度。药物质量浓度越大, 进入到 MSNs 中的药物量就越多, 而载体质量不变, 因此载药量增大。数据分析结果也证实了这一点: 5 种药物的载药量与质量浓度之间呈现良好线性,  $r=0.987\ 0$ , 而载药量与体积不成线性,  $r=0.502$ 。

假设药载比、载药工艺等使药物包载过程能满足以下 2 个条件: ①药物未吸附于纳米粒表面而是全部进入到纳米粒的介孔中; ②MSNs 的孔道被药物溶液全部填充, 根据载药量的计算过程, 可做如下理论推测:  $\text{载药量} = M_{\text{载入药物}} / M_{\text{载体}} = M_{\text{载体}} \times \text{孔容积率} \times \text{药物浓度} / M_{\text{载体}} = \text{孔容积率} \times \text{药物质量浓度}$ 。可见, 在上述假设下, 决定 MSNs 对不同难溶性药物包载效果的关键因素是 MSNs 的孔容积率和药物溶液的质量浓度, 药物的结构性质、以及 (1) (2) 2 种工艺条件影响甚小。将 5 种药物的载药量和质量浓度数据结合在一起进行分析, 在固定药物溶液体积和固定药物质量 2 种情况下, 载药量都与药物质量浓度呈良好的线性关系, 且回归方程的系数相同, 均为 0.35, 未超过孔容积率。这一结果也证实了药物未吸附于纳米粒表面。回归系数低于孔容积率的原因可能是有些孔道太小, 未被药物溶液填充, 这可能与 MSNs 性质、溶剂性质、载药条件等工艺因素有关。

#### 3.4 载药规律验证

表 4 的结果显示, 紫杉醇和延胡索乙素的预测值与实测值偏差较小, 而丹参酮 II<sub>A</sub> 的预测偏差高达 68.29%, 主要原因是回归方程在低质量浓度时 (25 mg/mL 以下) 的线性较差,  $r$  仅为 0.767, 因此方程对低质量浓度药物的预测偏差较大。然而, 丹参酮 1.23% 的预测载药量和 2.07% 的实测载药量都属于载药量很低的范围, 故认为该预测模型是基本可行的。

### 3.5 DSC 和 SEM

水飞蓟宾、葛根素和阿魏酸原料药为结晶状态，而 SEM 未在纳米粒表面观察到药物结晶，证实用浸渍离心法载药，未进入纳米粒孔道的游离药物可被离心除去，纳米粒表面无药物吸附。这与根据载药量推测的结果一致。DSC 图中，3 组载药 MSNs 均有药物熔点峰，说明载药 MSNs 中有药物结晶存在；但药物的单位吸热量均比等比例的机械混合物明显减小，说明药物并非全部以结晶形式存在于纳米粒的介孔中，推测制备过程中部分药物变成了无定形态，这有利于提高难溶性药物的溶出。

### 3.6 后续研究

使用介孔二氧化硅包载难溶性药物，最主要的目的是利用二氧化硅的纳米孔道抑制药物的结晶度，以提高溶出度或者控制药物的释放速率。本实验仅从药物层面出发，探讨了影响 MSNs 对不同难溶性药物包载效果的关键因素。后续将进一步研究载药时间、载药温度、溶剂种类、药载比等工艺条件对载药量和释药速率的影响，为介孔二氧化硅用于难溶性药物的口服给药提供研究基础。

#### 参考文献

- [1] 刘学识博杰. 叶酸化-pH/温度双响应智能控释介孔二氧化硅纳米粒载顺铂介导喉癌 Hep-2 细胞凋亡的实验研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [2] 郭曼曼, 王国伟, 徐骏军, 等. 载三氧化二砷 pH 值响应介孔二氧化硅纳米粒的制备及体内外评价 [J]. 中草药, 2015, 46(7): 982-989.
- [3] Tang F, Li L, Chen D. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, biocompatibility and drug delivery [J]. *Adv Mater*, 2012, 24(12): 1504-1534.
- [4] Song N, Yang Y W. Molecular and supramolecular switches on mesoporous silica nanoparticles [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(11): 3474-3504.
- [5] 何敏瑜. 超声介导适配体门控空心介孔二氧化硅纳米粒的药物释放研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [6] 唐佳民, 张瑞涛. 介孔二氧化硅纳米粒的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(11): 1422-1426.
- [7] Szabo P, Zelko R. Formulation and stability aspects of nanosized solid drug delivery systems [J]. *Curr Pharm Design*, 2015, 21(22): 3148-3157.
- [8] Zhao J, He Z, Li B, et al. AND logic-like pH-and light-dual controlled drug delivery by surface modified mesoporous silica nanoparticles [J]. *Mater Sci Eng C*, 2017, 73: 1-7.
- [9] 何黎黎, 袁志翔, 郑云, 等. 姜黄素-介孔二氧化硅纳米粒固体分散体的制备与表征 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2283-2287.
- [10] Vallet-Regi M, Rámila A, Real R P D, et al. A new property of MCM-41: drug delivery system [J]. *Chem Mater*, 2000, 13(2): 308-311.
- [11] 张雪, 苏志桂, 薛玲静, 等. 荷载紫杉醇介孔二氧化硅纳米粒的制备及体外性能 [J]. 中国药科大学学报, 2015, 46(6): 653-658.
- [12] 林君红. 穿心莲内酯介孔二氧化硅纳米粒的研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2014.
- [13] 黄秀平, 吴明臣, 牛霞, 等. 介孔二氧化硅微球的制备及用于吡哆美辛载药与溶出性质 [J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(4): 249-252.
- [14] 权桂兰, 陈宝, 王周华, 等. 有序介孔硅胶提高难溶性药物白藜芦醇的溶出速率 [J]. 药科学, 2012, 47(2): 239-243.
- [15] Ambrogi V, Famiani F, Perioli L, et al. Effect of MCM-41 on the dissolution rate of the poorly soluble plant growth regulator, the indole-3-butyric acid [J]. *Micropor Mesopor Mater*, 2006, 96(1/3): 177-183.
- [16] Lu J, Liong M, Li Z, et al. Biocompatibility, biodistribution, and drug-delivery efficiency of mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy in animals [J]. *Small*, 2010, 6(16): 1794-1805.
- [17] Lu J, Liong M, Zink J I, et al. Mesoporous silica nanoparticles as a delivery system for hydrophobic anticancer drugs [J]. *Small*, 2007, 3(8): 1341-1346.
- [18] Mamaeva V, Sahlgren C, Lindén M. Mesoporous silica nanoparticles in medicine-recent advances [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(5): 689-702.
- [19] 何黎黎, 顾健. 载姜黄素介孔二氧化硅纳米粒的制备及其体外抗肿瘤活性研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21): 4189-4193.