

文章编号: 1000-4734(2012)04-0481-05

牛磺酸和布洛芬插层 MgAl-LDHs 药物 缓释材料制备及其结构研究

谢襄漓^{1,2}, 周翔³, 曹伟城³, 臧梦璐³, 施莲香³, 王林江^{2,3*}

(1. 桂林理工大学 化学与生物工程学院, 广西 桂林 541004; 2. 中国科学院 广州地球化学研究所 矿物学与成矿学重点实验室, 广东 广州 510460; 3. 桂林理工大学 材料科学与工程学院, 广西 桂林 541004)

摘要: 采用焙烧还原法制备了牛磺酸/层状双氢氧化物插层复合物(TAU-LDH)和布洛芬/层状双氢氧化物插层复合物(IBU-LDH)。研究了插层复合物中 TAU 和 IBU 在模拟人体内肠道 pH 值(pH=7.4)的磷酸缓冲溶液(PBS)中的缓释性能。XRD 和 FT-IR 分析表明, TAU 和 IBU 阴离子成功进入到 LDHs 层间形成插层复合物, IBU-LDH 插层复合物的结晶性能优于 TAU-LDH。UV-Vis 分析表明, 存在于 LDHs 层间的 TAU 和 IBU 在缓冲溶液中具有明显的缓释特性。复合物中的 TAU 40 min 释放 85%, 180 min 释放完全; IBU 40 min 释放 88%, 180 min 释放完全。IBU-LDH 插层复合物的药物缓释特性优于 TAU-LDH 插层复合物。

关键词: 层状双氢氧化物; 牛磺酸; 布洛芬; 插层作用; 药物缓释

中图分类号: P578.4; P579; R965

文献标识码: A

作者简介: 谢襄漓, 女, 1963 年生, 实验师, 分析化学专业, 从事矿物材料研究。 E-mail: xiexl@glite.edu.cn

药物在动物及人体内的吸收、分布、代谢和排泄是一个连续变化的动态过程。一般的给药方式使人体内的药物浓度只能维持较短的时间, 血液中或体内组织中的药物浓度上下波动较大, 有时超过病人的药物最高耐受剂量, 有时又低于有效剂量, 这样不但可能起不到应有的疗效, 而且还会产生副作用。频繁的小剂量给药可以调节血药浓度, 避免上述现象, 但往往使患者难以接受, 实施起来有很多困难。适当的药物载体所产生的药物缓释作用能够减少药物达到相同药效的剂量, 同时也减少药物的副作用^[1-2]。因此, 通过制备缓释材料, 并控制其释药的过程, 是目前临床医疗的迫切需要。

目前常用的药物缓释材料是以有机物为骨架的材料, 达到骨架控释作用。主要为中空微粒, 如纤维素衍生物、壳多糖、胶原等, 但这类材料存在缓释剂成本偏高、有污染性、易老化等缺点。无机型药物分子容器由于良好的生物相容

性、生物降解性且降解速率适宜而受到更加广泛的关注^[3-5]。其中层状双氢氧化物(layered double hydroxides, LDHs), 是一类具有水镁石结构特征的层状化合物。其通式为 $[M_x^{2+}M_y^{3+}(\text{OH})_2](A^m)_{x/n} \cdot m\text{H}_2\text{O}$, 其中 M^{2+} (M^{3+})、 A^m 、 x 、 m 分别为 2 价(3 价)金属阳离子、层间阴离子、(M^{3+})与($M^{2+}+M^{3+}$)的摩尔比值及结晶水分子数。此类材料的结构由带正电荷的水镁石层与层间可交换阴离子和水分子构成^[6-8]。LDHs 层板内存在强共价键作用, 层间则存在一种弱相互作用力, 即层间阴离子与层板金属离子之间以静电引力、氢键或范德华力等弱化学键连接, 是制备缓释材料的绝好原料。目前人们以 LDHs 为主体已合成出许多药用新材料, 主要应用于磁性靶向给药、缓控释材料等^[9-10]。在特定溶液中, LDHs 层间的药物阴离子由于浓度差向周围环境释放过程同时受到 LDHs 层状结构和层间域环境的限制, 形成控制型释放, 使 LDHs 成为药物的良好缓释载体。布洛芬(IBU)和牛磺酸(TAU)是典型的消炎镇痛药物, 由于它们在水溶液中的低溶解度以及小分子量等特性适用于药物装载, 常被用作药物控释实验中的典型药物。

本文以 MgAl 层状双氢氧化物为主体, 首先采用共沉淀法制备碳酸根阴离子型 LDH, 在此基

收稿日期: 2012-03-22

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 40972033); 中国科学院矿物学与成矿学重点实验室合作研究基金(编号: KLMM 20110202); 广西自然科学基金(2010GXNFC013003); 广西研究生教育创新计划项目(2009105960805M03)

* 通讯作者, E-mail: wlj@glite.edu.cn

础上分别以牛磺酸和布洛芬为客体,采用焙烧还原法得到牛磺酸插层和布洛芬插层的层状双氢氧化物,并在模拟人体肠道内环境的磷酸缓冲溶液中对牛磺酸、布洛芬的缓释性能进行研究。

1 实验方法

1.1 原料与表征方法

牛磺酸(TAU)($C_2H_7NO_3S$)、氢氧化钠(NaOH),购于上海国药集团化学试剂有限公司,分析纯;布洛芬(IBU)($C_{13}H_{18}O_2$),购于广西桂林制药厂,分析纯;无水碳酸钠(Na_2CO_3),购于上海红光化工厂,分析纯;硝酸镁[$Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$]、硝酸铝[$Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$]购于广东汕头市西陇化工有限公司,分析纯;磷酸二氢钾(KH_2PO_4),磷酸氢二钾($K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$),购于广州化学试剂厂,分析纯。

用 PANalytical X'pert PRO 型 X 射线衍射仪进行合成产物物相分析,Cu 靶 K_{α} ,管电压 40 kV,管电流 40 mA,扫描速度 $2(^{\circ})/min$ 。红外光谱分析用 NICOLEF 470 型 FT-IR 红外光谱仪,分辨率 2 cm^{-1} 。用北京普析通用仪器有限公司 TU-1901 型紫外可见分光光度计测定 IBU 和 TAU 吸光度,检测插层产物在磷酸缓冲溶液(PBS)中 IBU 和 TAU 的累积释放量,最大吸收波长分别选择为 264 nm 和 211 nm,使用的光谱带宽为 2.0 nm,光度范围: $-4.0 \sim 4.0\text{ Abs}$ 。

1.2 材料制备

1.2.1 Mg-Al- CO_3^{2-} -LDHs 前体制备

用共沉淀法制备碳酸根型LDH。称取 30.756 g (0.12 mol) $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ 和 44.9976 g (0.12 mol) $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$,溶于300 mL去离子水中,作为混合盐溶液。称取2.8 g NaOH溶于100 mL去离子水中配制NaOH溶液。称取12.72 g (0.12 mol) Na_2CO_3 溶于500 mL去离子水中配制 Na_2CO_3 溶液。取9份NaOH溶液与1份 Na_2CO_3 溶液混合作为混合碱溶液。取300 mL去离子水于2000 mL三口烧瓶中作为底液,滴入适当的混合碱溶液,调整底液pH值为10。混合盐溶液和混合碱溶液分别装入两个250 mL可控流速的滴定漏斗中,同时缓慢滴入三口烧瓶中并连续搅拌,控制溶液体系的pH值在 10 ± 0.25 ,反应温度 $65^{\circ}C$ 。直到混合盐溶液滴完,在 $70^{\circ}C$ 下陈化24 h,经多次洗涤、过滤,于 $70^{\circ}C$ 真空干燥箱中干燥6 h即得到Mg-Al- CO_3^{2-} -LDHs。

1.2.2 TAU-LDH 和 IBU-LDH 插层复合物制备

将制得的 Mg-Al- CO_3^{2-} -LDHs 在 $450^{\circ}C$ 焙烧 2.5 h,得到复合金属氧化物(LDO)。称取 6.2527 g (0.05 mol)牛磺酸(TAU) 或 12.5 g (0.05 mol)布洛芬(IBU)和 2.0 g (0.05 mol) NaOH,溶于 40 mL 去离子水中,于 $50^{\circ}C$ 强烈搅拌,逐滴加入 0.7 mol/L 的 NaOH 溶液,直至牛磺酸(或布洛芬)完全溶解。另称取 4.5503 g (约 0.1 mol)LDO 溶于 150 mL 去离子水中。将上述 2 种溶液混合并放入三口圆底烧瓶中,于 $65^{\circ}C$ 搅拌 24 h。所得浆体经抽滤、洗涤后在真空干燥箱中 $75^{\circ}C$ 干燥 6 h,得到药物插层复合物。

1.3 缓释实验

缓冲溶液配置:模拟人体内肠道pH值,配制磷酸缓冲溶液PBS。方法为:取18.4859 g (0.081 mol) $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ 和 2.5858 g (0.019 mol) KH_2PO_4 ,加水溶解,并稀释至500 mL容量瓶中,配制pH为7.4的磷酸缓冲溶液。

标准曲线的制备:称取干燥至恒重的TAU(或IBU)25 mg,于100 mL容量瓶中用上述缓冲溶液溶解稀释至刻度,配成浓度为0.25 mg/mL的标准溶液。分别取标准溶液1、2、4、8、10 mL加入容量瓶中,用缓冲溶液稀释至刻度,分别在211 nm(或264 nm)处测定其紫外吸收,以吸收度对浓度作图得标准曲线。并根据中国药典规定的方法用参比实验检验和校正系统误差。方法是:称取 21.2 mg TAU(或IBU),分别用0.4%氢氧化钠溶液将其溶解,在紫外-分光光度计上211 nm处(或264 nm)测定TAU(或IBU)吸光度。

释放曲线的制备:称取 50 mg TAU-LDH(或 IBU-LDH)分散到装有 250 mL(pH=7.4)的磷酸缓冲溶液的三口圆底烧瓶中,于 $37(\pm 1)^{\circ}C$ 的范围内,以 100 转/min 的速度搅拌 180 min。分别在 2、5、10、20、30、40、60、90、120、150、180 min 时间点用移液管移取上清液 5.0 mL(同时补充体积磷酸盐缓冲溶液),所取上清液在高速离心机中以 6000 转/min 速度离心 5 min。取离心所得清液 4 mL 于 5 mL 比色管中,分别在紫外-分光光度计上于波长 211 nm(TAU)和 264 nm(IBU)处测定溶液的吸光度。根据溶液的吸光度对照标准曲线计算出在不同时间点 TAU(或 IBU)的浓度 I_t 。以释放作用达到平衡时(本实验取 180 min)的 I_t 为最大释放值 I_{max} ,并根据计算公式求不同时间点的释放百分比 R 。其计算公式如下:

$$R/\%=(I_t/I_{\max})\times 100$$

2 结果与讨论

2.1 插层复合物的 XRD 表征及结构分析

图 1a 是 $n(\text{Mg}): n(\text{Al})=1$ 的碳酸根型 LDH 的 XRD 图谱。可以看出, 产物的 XRD 谱图基线低且平稳。分别在 2θ 为 11.7° 、 23.5° 、 34.9° 处有 3 个较强的特征衍射峰, 它们对应的层间距为 $d_{003}=0.755\text{ nm}$, $d_{006}=0.379\text{ nm}$, $d_{009}=0.257\text{ nm}$, 与卡片 89-0460 的 $\text{Mg-Al-CO}_3\text{-LDH}$ 的 XRD 衍射图吻合。 d_{003} 值为晶面间距, 包括层间通道高度(0.275 nm)和一个层板的厚度(0.48 nm)。

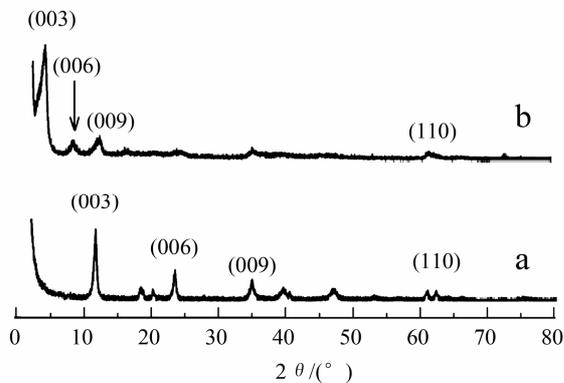


图 1 $\text{Mg-Al-CO}_3\text{-LDH}$ (a)和 IBU-LDH (b)插层复合物的 XRD 图

Fig. 1. XRD patterns of $\text{MgAl-CO}_3\text{-LDH}$ (a) and IBU-LDH compound(b).

图 1b 是 IBU/LDH 插层复合物的 XRD 衍射谱图。可以看出, 布洛芬插层 LDH 有尖锐且强的 d_{003} 晶面衍射峰, (006)、(009)等高级衍射峰清晰可见, 图谱基线平整, 且峰形尖锐、谱线平滑, (003)和(006)晶面间距呈良好的倍数关系, (110)晶面特征衍射峰较为清晰, 说明插层复合物具有较好的有序度。对比相应的 $\text{Mg-Al-CO}_3\text{-LDH}$ 前体, IBU-LDH 插层复合物的(006)和(009)晶面特征衍射峰均向低 2θ 角方向位移, 经布拉格公式计算, IBU-LDH 复合物的 d_{003} 值为 2.264 nm , 减去层板的厚度 0.48 nm , 其层间通道高度 1.784 nm 。用化学软件 ChemOffice 计算得 IBU 阴离子沿长轴方向的长度为 1.01 nm , 故可推断 IBU 阴离子在 LDH 层间是以双层倾斜排布, 与层板的水平夹角约为 62° (图 2)。

图 3 为碳酸根型 LDH 和 TAU-LDH 复合物的 XRD 谱图, 对比图中 a、b 谱线可知, TAU 插层

作用使 LDH 的 d_{003} 衍射峰从 $2\theta=11.6^\circ$ 偏移到 $2\theta=10.2^\circ$ 。结合红外光谱资料和药物释放特征, 可以说明 TAU 已成功插入到 LDH 层间。只是由于 TAU 分子本身比较小, 插层后 d_{003} 值的增加也较少, 而且插层后复合物的有序度有所下降, 峰值下降。

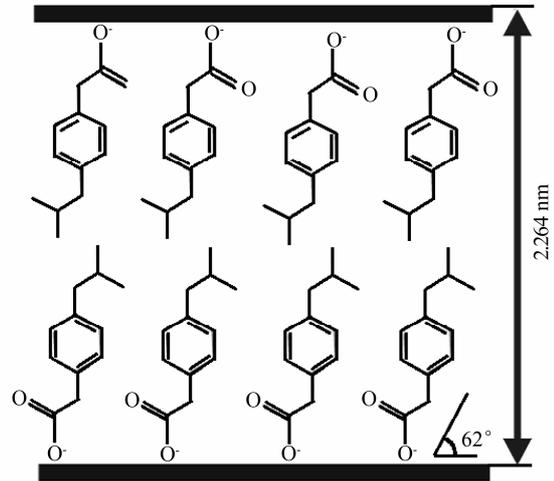


图 2 IBU 在 LDH 层间的排列示意图

Fig. 2. Arrangement of IBU in the interlayer of IBU-LDH compounds.

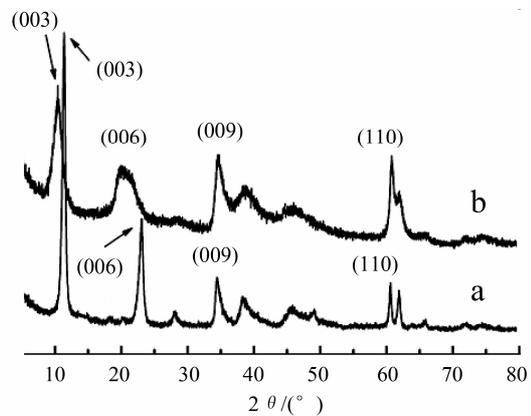


图 3 $\text{Mg-Al-CO}_3\text{-LDH}$ (a)和 TAU-LDH (b)的 XRD 图

Fig. 3. XRD patterns of $\text{MgAl-CO}_3\text{-LDH}$ (a) and TAU-LDH compound (b).

通过 Bragg 公式计算得出 TAU-LDHs 复合物的层间距由原来的 0.755 nm 增加到 0.867 nm , 层间通道高度变为 0.397 nm 。使用化学软件 Chemoffice 模拟计算得出 TAU 的分子链长度约为 0.523 nm , 显示 TAU 插层 LDH 复合物中 TAU 分子为倾斜排布。另外因为层间 1 价的 TAU 阴离子要平衡上下两侧层板的正电荷, 因此 TAU 阴离子在层间为交错单层排布, 与层板的水平夹角约为 41° (图 4)。

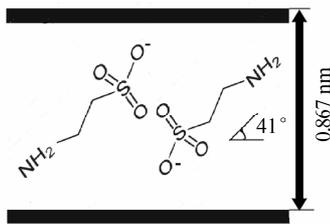


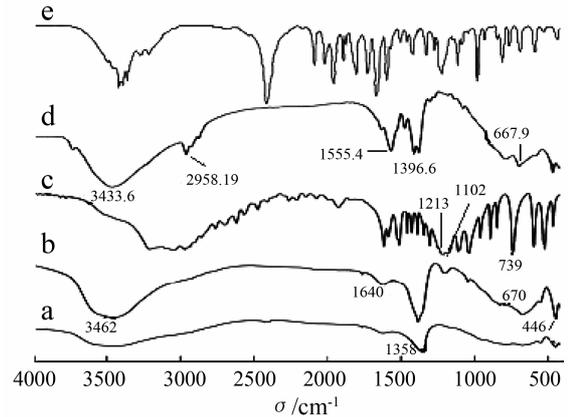
图 4 TAU 在 LDH 层间的排列示意图
Fig. 4. Arrangement of TAU in the interlayer of TAU-LDH compound.

2.2 插层复合物 FT-IR 分析

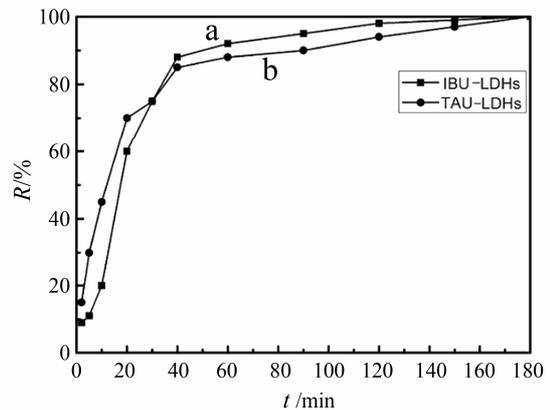
图 5 是插层复合物的 FT-IR 谱图。对于 Mg-Al-CO₃²⁻-LDH(a), 3500~3400 cm⁻¹ 谱带为 LDH 层板上羟基的伸缩振动^[8], 1640 cm⁻¹ 为层间自由水分子的弯曲振动, 1365~1345 cm⁻¹ 是 LDH 层间 CO₃²⁻的 ν₃ 非对称伸缩振动^[8], 曲线中指纹区 447 cm⁻¹ 和 670 cm⁻¹ 是 LDH 层板上的 Mg-O 和 Al-O 的振动吸收谱带。谱线(c)为牛磺酸原药的红外光谱图, 在 3117 cm⁻¹ 处比较宽的谱带为 -CH₃ 和 -CH₂ 的振动吸收谱带, 1213、1182、739 cm⁻¹ 为牛磺酸 SO₃²⁻的振动吸收谱带。谱线(b)是 TAU-LDH 的 FT-IR 谱图, 可以看出 CO₃²⁻吸收峰消失, 在 1213、1182、739 cm⁻¹ 处出现了牛磺酸分子结构中 SO₃²⁻的特征吸收峰, 说明牛磺酸已经进入水滑石层间。(e)是 IBU 的 FT-IR 谱线, 谱线(d)是谱线(a)与(e)的叠加, 原始 LDH 中位于 1384 cm⁻¹ 处的 CO₃²⁻特征吸收峰消失了, 在 2958.19 cm⁻¹ 以及附近出现了 IBU 分子结构中的烷基伸缩振动吸收峰, 在 1555、1396 cm⁻¹ 处出现了 IBU 分子基团苯环的伸缩振动吸收峰, 对应于 IBU 中 RCOO-的不对称和对称振动^[5], 这些都表明 IBU 分子已成功插入 LDH 层间。

2.3 TAU 和 IBU 药物缓释性能

图 6 是 TAU-LDH 复合物和 IBU-LDH 复合物中药物 TAU 和 IBU 分别在 pH=7.4 的磷酸缓冲溶液中不同时间点所释放出的药物量与时间关系曲线。2 种药物的释放曲线都包含了快速释放、慢速释放、平衡 3 个阶段。释放初期的释放速率都相对较快, 对曲线 a, 在 40 min 时已经释放了 88%, 随后的释放速率逐渐变慢, 从 60~160 min 时间段药物的释放速度很平缓。对曲线 b, 在 40 min 释放 85%, 需要 180 min 才释放完全, 从曲线 a 与 b 可以看出, TAU-LDH 复合物和 IBU-LDH 复合物均能控制释放, 具有缓释作用。



a. Mg-Al-CO₃²⁻-LDH, b. TAU-LDH 复合物, c. TAU 原药, d. IBU-LDH 复合物, e. IBU 原药
图 5 TAU-LDH 和 IBU-LDH 插层复合物的 FT-IR 谱图
Fig. 5. FT-IR spectra of Mg-Al-CO₃²⁻-LDH (a), TAU-LDH (b), TAU (c), IBU-LDH (d) and IBU (e).



a. IBU-LDH 复合物, b. TAU-LDH 复合物
图 6 IBU-LDH 和 TAU-LDH 插层复合物在 PBS 溶液中缓释作用曲线
Fig. 6. Release diagrams for IBU-LDH (a) and TAU-LDH (b).

3 结 论

TAU和IBU插层LDHs后形成超分子结构无机-有机复合医药缓释剂, 使层间距产生变化, 从原碳酸根型LDH的 0.755 nm 分别增加为 0.867 nm 和 2.264 nm, 其中IBU药物客体在层间双层倾斜排列, 而TAU药物客体在层间单层倾斜排列。TAU-LDH复合物中TAU在 40 min 释放 85%, 180 min 释放完全。IBU-LDH复合物中IBU在 40 min 释放 88%, 180 min 释放完全。两种样品均起到缓释作用, 其中布洛芬插层复合物的缓释性能效果明显, 而牛磺酸插层复合物的缓释效果略差。

参 考 文 献:

- [1] 方明, 高金龙, 王胜, 等. 壳聚糖微球对药物缓释作用的介电监测方法[J]. 科学通报, 2010, 55(10): 867-874.
- [2] 夏可嘉, 盛瑞隆, 朱英丹, 等. 新型结合阿霉素的聚乙二醇嵌段共聚树枝状聚赖氨酸的合成及其药物缓释行为的研究[J]. 化学学报, 2010, 68(11): 1130-1136.
- [3] 姚礼峰, 石燕, 温丽丽, 等. TiO₂/SiO₂ 复合中空微球的选择性改性及药物缓释性能研究[J]. 无机材料学报, 2010, 25(2): 201-205.
- [4] 李亮, 朱英杰, 曹少文, 等. 碳酸钙纳米结构多孔空心微球的制备及其药物缓释性能研究[J]. 无机材料学报, 2009, 24(1): 166-170.
- [5] 何晓晓, 海罗, 王柯敏, 等. 基于磷酸化修饰的核/壳硅纳米颗粒药物缓释体研究[J]. 高等学校化学学报, 2009, 30(2): 283-288.
- [6] Costantino U, Marmottini F, Nocchetti M, et al. New synthetic routes to hydrotalcite-like compounds-characterisation and properties of the obtained materials [J]. *Eur J Inorg Chem*, 1998, 10: 1439-1446.
- [7] Wei M, Shi S X, Wang J, et al. Studies on the intercalation of naproxen into layered double hydroxide and its thermal decomposition by in situ FT-IR and in situ HT-XRD [J]. *Journal of Solid State Chemistry*, 2004, 177: 2534-2541.
- [8] 谢襄漓, 何学军, 魏伟, 王林江. 单十二烷基磷酸根离子柱撑MgAl水滑石的结构特征[J]. 矿物岩石, 2010, 30(2): 25-28.
- [9] Béres A, PálkóI, Kiricsi I, et al. Layered double hydroxides and their pillared derivatives – materials for solid base catalysis; synthesis and characterization [J]. *Applied Catalysis A: General*, 1999, 182: 237-247.
- [10] 郭艳云, 王标兵, 史永文, 等. 药物缓释载体材料的应用及发展[J]. 天津化工, 2008, 22(3): 7-9.

Preparation and Structure Characteristics of IBU-LDH and TAU-LDH Drug Release Materials

XIE Xiang-li^{1,2}, ZHOU Xiang³, CAO Wei-cheng³, ZANG Meng-lu³, SHI Liang-xiang³, WANG Lin-jiang^{2,3}

(1. College of Chemical and Biological Engineering, Guilin University of Technology, Guilin 541004, China; 2. Key Laboratory of Mineralogy and Metallogeny, Guangzhou Institute of Geochemistry, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510460, China; 3. College of Materials Science and Engineering, Guilin University of Technology, Guilin 541004, China)

Abstract: Taurine layered double hydroxide (TAU-LDH) and ibuprofen layered double hydroxide (IBU-LDH) were prepared with calcinated-hydration method, by using taurine (TAU) and ibuprofen (IBU) as interlayer anions. XRD and FT-IR were used to characterize the structure of intercalation compounds. Drug release characteristics of TAU-LDH and IBU-LDH were investigated with a dissolution test in a phosphate buffer dissolution (PBS). The UV-Vis test results show that the drug release in the interlayer of LDHs is a slow process. TAU-LDH compound releases 85% of TAU in 40 min and 100% of TAU in 180 min, while IBU-LDH compound releases 88% of IBU in 40 min and 100% of IBU in 180 min. This data suggested that these drug-inorganic hybrid materials can be used as an effective drug delivery system.

Key words: layered double hydroxide; taurine; ibuprofen; intercalation; drug controlling release