

文章编号: 1672 - 058X(2009)01 - 0014 - 05

有序介孔氧化硅材料中的药物分子 组装及缓释研究进展*

张海东¹, 王毓丹²

(1. 重庆工商大学 废油资源化技术与装备中心, 重庆, 400067; 2. 重庆市环境科学研究院, 重庆 400020)

摘要:从成功合成出像 MCM - 41、SBA - 15 这样的有序介孔氧化硅材料以来, 此类材料已经发展成为一种新型药物控缓释载体材料; 由于其具有无毒、比表面积和孔径巨大、孔道排列有序、孔径分布狭窄、水热稳定性高、生物兼容性好、制备中的结构调变技术成熟等特点成为药物控缓释领域的研究热点之一, 越来越受到重视; 介绍了药物分子在有序介孔纳米氧化硅材料的纳米孔道中的组装、控缓释研究的进展; 集中介绍了影响药物控缓释行为的两个主要因素 (有序介孔氧化硅材料的比表面积和孔道结构) 对药物控缓释行为的作用; 可为控缓释药物研究人员开发新型药物分子载体材料、药物分子组装技术及研究药物分子的控缓释行为提供参考和研究依据。

关键词:有序介孔材料; 缓释; 药物

中图分类号: TB 321

文献标识码: A

1 国内外研究现状及分析

目前世界药物研发的趋势呈现出两大特点: 一是新药研发由新化合物实体为主体的单一模式, 转变为新化合物实体 (NCE) 与药物递送系统 (Drug Delivery System, DDS) 创新齐头并进的新模式; 二是释药系统研究与开发成为制药行业发展最快的领域之一, 药物递送技术的研发走在了创新的最前沿^[1]。控制释放是一门在现代医药市场的竞争中, 随着生命科学、材料科学及信息科学的迅猛发展, 各学科之间互相渗透, 药物药品的新技术、新工艺、新辅料、新材料、新设备不断涌现而出现的交叉学科^[2]。目前, 基因工程肽和蛋白类药物的规模化生产成为现实并广泛应用于临床。它们与传统的化学合成类药物相比具有很多优点, 比如: 更容易被人体吸收、毒副作用小、疗效好等。然而这些药物存在着体内稳定性差、半衰期短、生物利用度低等问题。因此, 很多研究者不断探索新的药物控释系统, 它们既能够保持药物的稳定性, 又能够实现药物的控制释放, 并针对病变部位实施靶向给药^[3-8]。

目前, 药物控释制剂的研究需要解决的主要问题包括载体材料的选择, 以获得合适的释药速度和良好的缓释功能^[9]。可用作药物控缓释载体材料的物质很多, 包括高分子凝胶、聚乳酸 (PLA) / 乳酸 - 羟基乙酸 (PLGA)、壳聚糖及其衍生物、丝素蛋白等。使用这些材料可以合成出不同结构和型貌的药物载体, 其中以微囊作为药物控制缓释剂载体的方法一直占主导地位, 大约有 65% 以上的药物载体是通过微囊化的方法生

收稿日期: 2008 - 11 - 17; 修回日期: 2009 - 01 - 03。

*基金项目: 重庆市教育委员会科学技术研究项目 (KJ080703); 重庆市科委自然科学基金计划资助项目 (CSTC, 2008BB6061)。

作者简介: 张海东 (1972 -), 男, 重庆江北区人, 博士, 副研究员, 从事催化与功能材料研究。

产的^[10]。微囊化方法有很多优点,主要体现在实现微囊化的方法种类很多,可选择材料的范围更加广泛,可以根据药物的亲水性或亲油性和是否对热敏感、是否具有生物活性等特点选择不同微囊化方法和微囊化材料。Dea - Ayuel等人以 Eudragit L100为材料制备的微囊可以在肠道特定 pH 条件下释放疫苗,口服给药后发挥治疗线虫感染的活性^[11]。Schellekens等人报道了一种回肠 - 结肠段搏动释药 (pulsatile delivery)的胶囊,通过在硬质明胶胶囊外包被一种含有崩解剂的多聚物 Eudragit S实现,在人体实验中发现这种胶囊可以不受胃和十二指肠环境的影响,延迟到小肠末端才释药且具有搏动的特点^[12]。而一些具有专一细胞黏附的聚合物(如苯乙烯 - 马来酸)、肽类(如 RGD)、DNA(如环糊精 - DNA)、抗体(如 huA33 mAb)可以用来修饰微囊而实现靶向给药。利用糖基介导的识别和靶向作用,将具有生物相容性的特定糖基引入到微囊表面是实现靶向给药的一个重要方法。Zhang等人发现具有半乳糖残基的 PGEDMC形成的微囊在体外可以与凝集素选择性结合,从而实现了模型药物阿昔洛韦的释放可控,表现出用于药物靶向传递的潜力^[13]。但微胶囊目前也存在很多问题,主要包括:制备方法难形成规模;微胶囊膜强度低;控释性能比较难于得到量化结论。开发微胶囊之外的其他新型药物控缓释载体材料一直是研究人员的重要任务之一,也是目前新药研究的热点之一。多孔材料由于具有比较高的比表面积和可变的孔结构,长期以来在催化和吸附 - 分离等领域得到了广泛应用。按照国际纯粹与应用化学协会(IUPAC)的定义,孔径在 2 ~ 50 nm 的材料称之为介孔材料。近年来,有序介孔材料在作为药物控缓释载体方面的到了长足发展,越来越受到人们的重视。

2 有序介孔氧化硅材料作为新型药物控缓载体

按照材料的不同化学成分,如图 1^[14]所示有序介孔材料可以一般性地划分为硅基和非硅基两大类别。

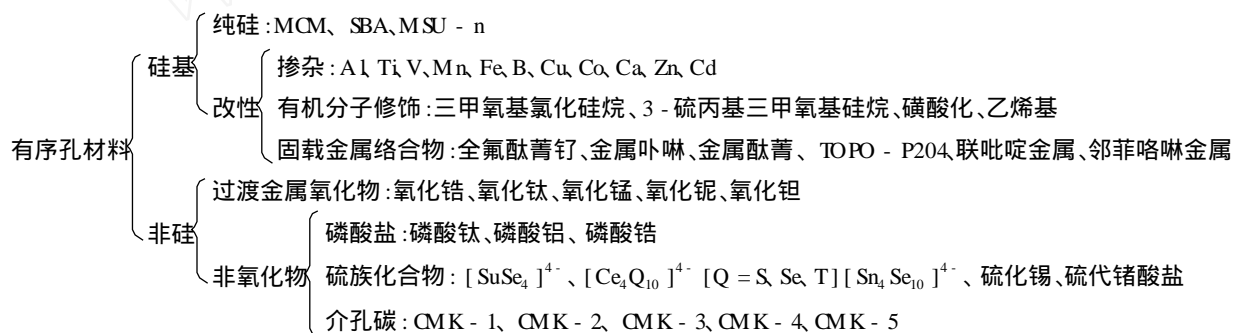


图 1 有序介孔材料的分类^[14]

注: TOPO - P204 =三辛基氧化磷, CMK=有序介孔碳分子筛, MSU - n (Michigan State University Na n)

作为目前研究开发的热点之一,有序介孔氧化硅材料具有无毒、比表面积和孔容巨大、孔道排列有序、孔径分布狭窄、水热稳定性高、生物兼容性好、制备中的结构调变技术成熟等特点^[15]。使用有序介孔氧化硅材料微载体材料的控缓释药物与普通缓释药物制剂相比,表现出更大的药物负载量和更好的缓释效果。另外,有序介孔氧化硅材料孔径分布狭窄,孔道结构规则,并且制备中的结构性质控制技术成熟。它具有其他多孔材料所不具有的优异特性:具有高度有序的孔道结构;孔径单一分布,且孔径尺寸可在较宽范围变化;介孔形状多样,孔壁组成和性质可调控;通过优化合成条件可以得到高热稳定性和水热稳定性。它的诱人之处在于它具备的特点与传统的控缓材料 - 聚合物微胶囊相比具有以下优势^[16,17]:制备方法比较成熟,具备形成大规模生产的和可行性;孔壁强度高,可以避免药物暴释;孔径分布狭窄,孔道结构规则的特点便于对控释性能进行量化研究。

1992年 Mobil公司报道了第一个介孔材料 MCM - 41的合成^[15]。2001年, Vallet - Reg 等人将介孔材料的应用研究拓展到药物载体,这是人们以有序介孔分子筛作为药物载体的第一次尝试^[16]。从那以后,研

研究人员对有序介孔氧化硅材料的不同性质对药物装载、释放的影响进行了研究,结果显示材料的孔道结构和比表面积是影响药物分子的装载、释放性能的关键因素。研究材料的孔道结构和比表面积对药物分子的装载-释放行为的影响是这个领域的研究者应该关注的首要课题,对指导合成新型有序介孔氧化硅材料及其实际应用有着不可替代的重要性。

2.1 比表面积对药物控缓释的影响

在制备控缓释药物的过程中,通常采用浸渍法来进行药物装载。简言之即是载体材料在高浓度药物溶液中浸泡,然后干燥。药物分子在载体材料孔道中的装载过程主要受到材料的吸附性质的影响。虽然药物分子在材料表面的吸附-脱附性质可以在很大程度上影响最终的装载量,但载体材料的比表面积是决定装载量的决定性因素^[16]。有序介孔氧化硅材料具有很高的比表面积,比如 MCM-41、SBA-15、MCM-48 等的比表面积可以达到 $1\ 000\ \text{m}^2/\text{g}$ 以上。其比表面积由其孔道内表面决定,粒子外表面的贡献很小。同时,有序介孔氧化硅材料的比表面积具有非常好的可调变性,可在几百到一千多 m^2/g 的范围内调变。因而,使用这类材料作为药物载体的时候,达到大的单位负载量以及增加、减少药物负载量在理论上是完全可行的。Vallet-Reg 等人对 MCM-41 和 SBA-15 材料的对比研究结果证实了这一点^[18,19]。值得注意的是,可以通过化学修饰介孔氧化硅材料孔道内表面的途径来增大或减小药物分子装载量。图 2^[16]显示了在有序介孔氧化硅材料内表面使用不同基团进行化学修饰和可以应用这些修饰后材料的药物分子。一般来说进行化学修饰都是为了增大药物分子的装载量。因为化学修饰都是利用材料表面的自由羟基和硅烷化试剂的反应,所以这种增量受到材料表面自由羟基浓度的限制。在不做其他化学修饰或改性的情况下,材料表面自由羟基浓度从根本上说是由材料的比表面积所决定,因而化学修饰后的有序介孔氧化硅材料的药物分子负载量从根本上说也是与材料的比表面积直接相关。

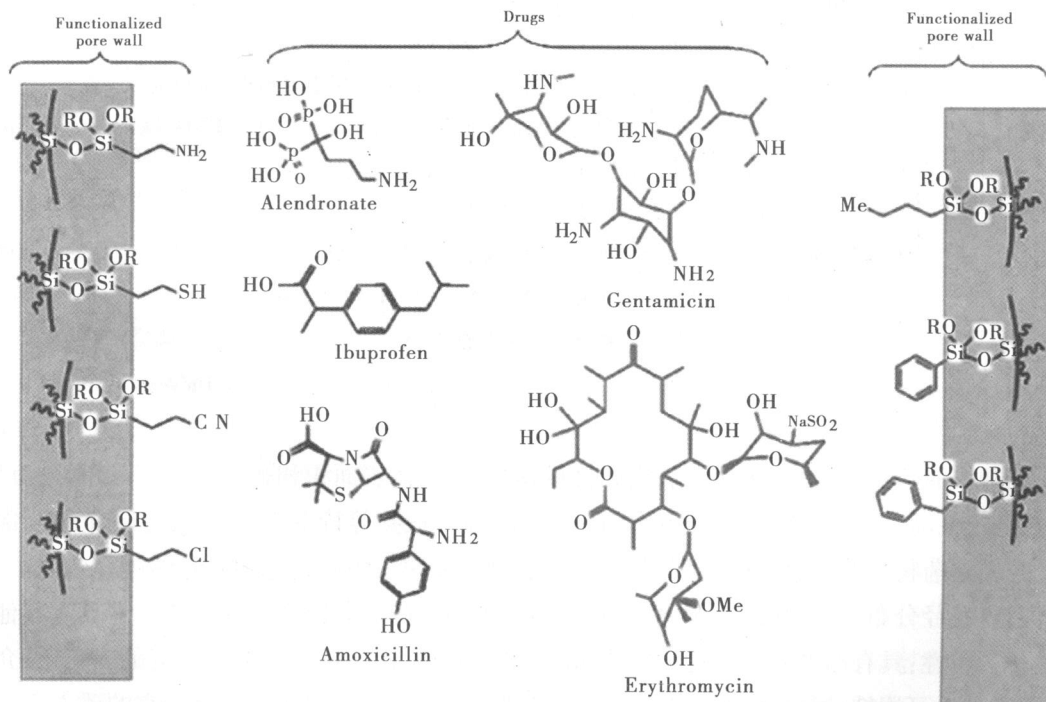


图 2 有序介孔氧化硅材料孔道内表面化学修饰示意图^[16]

2.2 孔道结构对药物控缓释的影响

表 1^[17]归纳了目前已经合成出来的不同孔道结构的有序介孔材料。有序介孔材料长程结构有序,孔径分布窄并可在几个纳米到几十个纳米范围内调节。载体材料的孔径尺寸决定了可以装载进入其孔道的药

物分子的大小。也就是说,有序介孔材料作为药物控缓释载体的分子选择性是由其孔道尺寸决定的。Vallet - Reg 等人认为孔道尺寸/药物分子大小这个比值大于 1 的情况下,理论上药物分子可以装进孔道。但是非常小的孔道尺寸/药物分子大小比值都无法得到比较大的装载量^[18,20]。

从第一个有序介孔氧化硅材料 MCM - 41 被成功合成出来之后,有序氧化硅材料的孔径目前已经可以在 2 ~ 100 nm 范围内调节^[15,21],甚至可以合成更大孔径的有序氧化硅材料^[22]。这就意味着使用不同的有序介孔氧化硅材料可以实现相对较小的药物分子到很大的蛋白质分子在其孔道中的装载。

必须注意的是,有序介孔氧化硅材料的孔道尺寸不单决定着多大的药物分子能装载进孔道,同时也决定着装载在孔道中的药物分子的缓释速率。孔道尺寸越大,药物分子释放的速率就越快。这个规律不单是在有序介孔氧化硅材料作为载体的时候被观察到,在使用无定形氧化硅材料作载体的情况下也同样发现孔道尺寸越大药物分子释放速率越快^[23]。不单是在具有二维六方结构孔道的 MCM - 41 等材料上观察到这种孔道尺寸效应,在具有三维立方结构孔道的 MCM - 48 材料上同样地观察到了这个效应。在有序介孔氧化硅材料的合成过程中,水热处理可以提高材料的水热稳定性,调变孔道的之间相通的微孔等结构。这些结构性质的不同也会导致药物分子释放过程的不同^[24]。Qu 等人在二维对 MCM - 41、SBA - 15 作为载体材料进行系统研究时发现这种孔道尺寸效应不但存在于药物分子的释放过程中,同时也存在于药物分子的装载过程中^[25]。更重要的是,在对这些材料作为载体的研究结果进行系统比较后发现有序介孔氧化硅材料的粒子大小^[25]和形貌^[26]对药物分子的释放和装载过程都会产生影响。

表 1 不同孔道结构的有序介孔氧化硅材料^[17]

孔道类型	孔道结构特征	晶系	典型材料
一维	无孔道		MCM (Mobil Composite of Matter) - 50 MSU (Michigan State University) - n
	有序程度低	接近六方	HMS (Hexagonal mesoporous silica), KIT (Korea Advanced Institute of Science and Technology) - 1
二维	直孔道	六方	MCM - 41, SBA (Santa Barbara USA) - 3
		四方	FSM (Folded Sheet Mesoporous Material) - 16 SBA - 8
	交叉孔道	立方	SBA - 1, 6, 11, 16, FDU (Fudan University) - 2, 12
三维	笼状孔道	立方 - 六方共生	SBA - 2, 7, 12, FDU - 1
	或孔穴	六方	SBA - 16, MCM - 48, FDU - 5
	交叉孔道	四方	CMK (Highly ordered mesoporous carbon) - 1

3 展 望

药物载体材料必须性质稳定,无毒、无刺激性,能与药物配伍,不影响药物的药理作用;同时具有生物相容性以及生物降解吸收功能;具有一定的黏度、渗透性、亲水性、溶解性以及一定强度及可塑性;具有合适的释药速度和良好的缓释性能。有序介孔氧化硅材料这种孔径介于微孔与大孔之间的具有巨大表面积和三维孔道结构的新型材料在新型药物递送系统载体材料领域显现出巨大的应用前景。目前的研究结果揭示了其孔道结构、比表面积等因素对药物分子的选择性装载、控制性释放性能的影响,但揭示更加精确的定量关系仍然是继续努力的方向。此外,此类材料在纳米尺度上的粒子大小、形貌对药物分子的装载、释放性能的影响的研究是仍然处于开始阶段。材料表面功能化前后对药物分子的装载、释放性能的影响也仍然是一个“open issue”。在装载的药物分子的原位表征方面,也同样是机会与挑战并存。

参考文献:

- [1] 魏小钢,熊光明. 药物研发迈入制剂创新时代 [N]. 中国医药报知本周刊, 2005 - 12 - 20(B₅)
- [2] ONSOYEN E, SKAUGRUD O. Metal recovery using chitosan[J]. J Chem Biotechnol, 1990, 49: 395 - 404
- [3] 顾学裘,李焕秋. 药物制剂新剂型选编 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1984
- [4] 修志龙,齐冬建,苏志国. 肽和蛋白质类药物的给药系统 [J]. 中国生化药物杂志, 1996, 17 (4): 172 - 176
- [5] TORCH L N V. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers[J]. Nat Rev Drug Discov. 2005 (4): 145 - 160
- [6] YOO J, LEE C. Drug delivery systems for hormone therapy[J]. J Control Release, 2006, 112: 1 - 14
- [7] MALMSTEN M. Soft drug delivery systems[J]. Soft Matter, 2006 (2): 760 - 769
- [8] VALLET - REGIM. Ordered Mesoporous Materials in the Context of Drug Delivery Systems and Bone Tissue Engineering[J]. Chem Eur J, 2006 (12): 5 934 - 5 943
- [9] 王丹. 药物控释载体材料的性质 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12 (6): 1 107 - 1 110
- [10] 刘群. 新型生化药用微胶囊的研究 [C]. 中国科学院大连化学物理研究所硕士学位论文, 2000. 11
- [11] DEA - AYUELA M, RAMA - NÍGUEZ S, TORRADO - SANTAGO S, et al Microcapsules formulated in the enteric coating copolymer Eudragit L100 as delivery systems for oral vaccination against infections by gastrointestinal nematode parasites[J]. J Drug Target, 2006, 14 (8): 567 - 575
- [12] SCHELLEKENS R, STELLAARD F, MIROVIC D, et al Pulsatile drug delivery to ileo - colonic segments by structured incorporation of disintegrants in pH - responsive polymer coatings[J]. J Control Release, 2008, 132 (2): 91 - 98
- [13] ZHANG F, WU Q, CHEN Z, et al Hepatic - targeting microcapsules construction by self - assembly of bioactive galactose - branched polyelectrolyte for controlled drug release system[J]. J Colloid Interface Sci, 2008, 317: 477 - 484
- [14] 徐丽,冯钰琦,达世禄,等. 有序介孔材料在分离科学中的应用 [J]. 分析化学, 2004, 32: 374 - 380
- [15] WAN Y, ZHAO D. On the controllable soft - templating approach to mesoporous silicates[J]. Chem Rev, 2007, 107: 2 821 - 2 860
- [16] VALLET - REGIM, BALAS F, ARCOS D. Mesoporous materials for drug delivery[J]. Angew Chem Int Ed, 2007, 46: 7 548 - 7 558
- [17] 曹霞,余江南,徐希明. 有序介孔材料在药物及基因传递中的应用研究进展 [J]. 药物生物技术, 2008, 15 (4): 313 - 315
- [18] VALLET - REGIM, BALAS F, COLLLA M, et al Drug Confinement and Delivery in Ceramic Implants[J]. Drug Metab Lett, 2007 (1): 37 - 40
- [19] VALLET - REGIM. Ordered mesoporous materials in the context of drug delivery systems and bone tissue engineering[J]. Chem Eur J, 2006 (12): 5 934 - 5 943
- [20] MANZANO M, BALAS F, CMANTOSA, et al Proceedings of the 20th European Conference on Biomaterials[C]. Nantes, September, 2006
- [21] 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: 548 - 552
- [22] YANG P, DENG T, ZHAO D, et al Hierarchically ordered oxides[J]. Science, 1998, 282: 2 244 - 2 246
- [23] AERTS C, VERRAEDT E, MELLAERTS R, et al Tunability of pore diameter and particle size of amorphous microporous silica for diffusive controlled release of drug compounds[J]. J Phys Chem C, 2007, 111: 13 404 - 13 409
- [24] ANDERSSON J, ROSENHOLM J, AREVA S, et al Influences of material characteristics on ibuprofen drug loading and release profiles from ordered micro - and mesoporous silica matrices[J]. Chem Mater, 2004, 16: 4 160 - 4 167
- [25] QU F, ZHU G, HUANG S, et al Controlled release of Captopril by regulating the pore size and morphology of ordered mesoporous silica[J]. Microporous Mesoporous Mater, 2006, 92: 1 - 9
- [26] VALLET - REGIM, DOADR D J, DOADR D A, et al Hexagonal ordered mesoporous material as a matrix for the controlled release of amoxicillin[J]. Solid State Ionics, 2004, 172: 435 - 439

(下转第 39 页)

- [16] OOLD S Environ[J]. Programe ,1996, 15 (3): 141 - 147
- [17] KOSASKO M. Air Waste Manage[J]. A ssior, 1995, 40 (2): 254 - 259
- [18] 张彭义,梁夫艳,陈清,等. 低浓度甲苯的气相光催化降解研究 [J]. 环境化学, 2003, 24 (6): 54 - 58
- [19] 郑光云,侯健,蒋洁敏,等. 非平衡态等离子体降解流动态低浓度甲苯废气的研究 [J]. 复旦大学学报:自然科学版, 2001, 40 (4): 364 - 367
- [20] 蒋洁敏,吴玉萍,侯惠奇. 氧化铂对 DBD 处理含苯废气的影响研究 [J]. 化学世界, 2002 (增刊): 89 - 90
- [21] 徐志毅. 环境保护技术和设备 [M]. 上海:上海交通大学出版社, 1999

The technology and new development of treatment of waste VOCs

YU Cheng - zhou, ZHANG Xián - m íng, ZHANG Chun - mei

(Engineering Research Center for Waste Oil Recovery Technology and Equipment of Ministry of Education, Chongqing Technology and Business University, Chongqing 400067, China)

Abstract: When saturated vapor pressure is higher than 70Pa at room temperature and the boiling point is below 260 °C at atmospheric pressure, organic compounds will be known as Volatile Organic Compounds which we call VOCs for short. This paper stated the source and endangement of VOCs; the traditional treatment technology such as using adsorption, thermal damage and biological membrane in VOCs was expounded; in recent years, the development of new technology such as corona method, photo - oxidation decomposition method, the decomposition of plasma membrane separation was introduced; moreover, this paper proposed the developing directions of future research in treatment technology of waste VOCs which will be running towards stability, low power consumption, easy to manufacture in low - cost and with easy maintenance.

Keywords: VOCs; treatment technology; waste gas

责任编辑:代晓红

(上接第 18 页)

Controlled delivery of drug assembled in the nano - pores of ordered mesoporous silica

ZHANG Hai - dong¹, WANG Yu - dan²

(1. Laboratory of Catalysis and Functional Materials, Engineering Research Centre for Waste Oil Recovery Technology and Equipment, Ministry of Education, Chongqing Technology and Business University, Xuefu Ave., Nanb District, Chongqing, 400067, China; 2. Hongqing Research Institute of Environmental Science, Qishan Ave., Jiangbei District, Chongqing, 400020, China)

Abstract: Research on ordered mesoporous silica materials for controlled delivery of drug has experienced an outstanding increase during recent years, particularly after the successful synthesis of ordered mesoporous silica materials like SBA - 15, MCM - 41. In the field of drug delivery, ordered mesoporous silica materials take the heat due to many special advantages like non - toxicity, huge specific area and pore volume, highly ordered channels, narrow distribution of pore size, excellent hydrothermal stability, high biocompatibility and tunable structure. This minireview deals with the advances in this field by presenting a summary of the synthesis of ordered mesoporous silica materials, the assembly of drug molecular in the nano - pore of such materials, the studies on the controlled delivery of the drug assembled in nano - pores. Specific attention has been paid on the effect of two main factors, the specific area and pore structure of ordered mesoporous silica materials, on the delivery of drug.

Keywords: ordered mesoporous materials; controlled delivery; drug

责任编辑:代晓红