

蒙脱石作为药用辅料及药物载体的研究进展

邓春兰¹, 于明安², 王馨¹, 廖一兰¹

(1. 重钢总医院药剂科, 重庆 400081; 2. 重庆医科大学药学院药物化学教研室, 重庆 400016)

摘要: 本文介绍了蒙脱石作为药用辅料在助悬剂、崩解剂、粘合剂、稳定剂、吸附剂、抗菌剂等方面的研究现状, 综述了蒙脱石作为药物载体应用于医药领域的国内外最新研究进展。

关键词: 蒙脱石; 药用辅料; 药物载体

中图分类号: TQ424

文献标识码: A

文章编号: 1001-1625(2013)03-0414-05

Research Progress of Montmorillonite as Pharmaceutical Excipients and Drug Carriers

DENG Chun-lan¹, YU Ming-an², WANG Xin¹, LIAO Yi-lan¹

(1. Department of Pharmacy, General Hospital of Chongqing Iron and Steel Group Co., Ltd., Chongqing 400081, China;

2. Department of Medicinal Chemistry, College of Pharmaceutical, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: The paper introduces the research status of montmorillonite as pharmaceutical excipients, such as suspending agent, disintegrating agent, bonding agent, stabilizing agent, adsorbent, antibacterial agent, and reviews on the research progress of montmorillonite as drug carriers in recent years.

Key words: montmorillonite; pharmaceutical excipients; drug carriers

1 引言

蒙脱石(montmorillonite, 以下简称 MMT) 常用其钠盐 MMT-Na, 是一种层状的纳米级硅酸盐粘土类天然矿物质, 经加工后通常以微小晶体形式存在, 因其最初发现于法国的蒙脱城而命名的, 它是 2:1 型的片层硅酸盐粘土结构, 即二层硅氧四面体之间夹着一层铝氧八面体^[1, 2]。MMT 由于具有吸水性、离子交换性、悬浮性、分散性、稳定性、无毒性 and 良好的生物相容性而被广泛应用于药学领域作为药用辅料及药物载体^[3]。

2 MMT 做为药用辅料

2.1 助悬剂

MMT 由于具有较大的比表面积而能吸收较多的水分, 通过增加分散介质黏度以形成糊状物; 同时它在水溶液中具有带负电的特性, 能使微粒悬浮于分散介质中且不相互聚集; 再者 MMT 为生物惰性粘土, 因此不会和药物以及其它药用辅料发生反应。如郑明新等以 MMT 作助悬剂, 在 1% MMT 中加入硫糖铝粉以制备硫糖铝混悬液, 长久置放后观察也无沉降物。与用琼脂、用琼脂提取物, 用 CMC-Na、用 CMS-Na、用卡波普 940 以及用 SA 作助悬剂相比较, 硫糖铝 MMT 混悬液具有沉降慢、絮凝颗粒细腻、流动性好、不粘壁等特点, 故将 MMT 作助悬剂更具有优势^[4]。

作者简介: 邓春兰(1984-), 女, 硕士研究生, 药师, 主要从事生物材料及药物制剂的研究。

通讯作者: 于明安, E-mail: minganyu666@yahoo.com.cn

2.2 崩解剂

由于 MMT 比表面积较大,在水中吸收大量水分后能充分溶胀,使加入 MMT 后形成的片剂在胃酸酸性环境中更易于分解。如 Granberg 和 Benton^[5]研究了分别用 MMT 和干淀粉作崩解剂制备甲状腺素片进行对比,结果表明,用 MMT 作崩解剂的崩解时间比干淀粉快一倍。如 Gross 和 Beckery^[6]研究了当 MMT 浓度达到 17% 时,对任何片剂都不能产生崩解效果。如 Wai 等^[7]在硫酸钙颗粒中混入 MMT 作为崩解剂,并与乙基纤维素和淀粉进行比较,采用直接压片法制备片剂。结果表明,添加蒙脱石作为崩解剂效果较好,同时又比较了添加 MMT 粉末和 MMT 干颗粒作为片剂崩解剂的效果,证实 MMT 干颗粒崩解更完全、迅速。

2.3 粘合剂

MMT 是一种具有膨胀性的层状粘土,它价格低廉、资源丰富^[8]。由于 MMT 在水溶液里能形成溶胶,故具有黏性和可塑性,加入后可使颗粒更易于压片。如 Wai 等^[7]研究了 10% 浓度的 MMT 混悬液作为粘合剂,并分别加入硫酸钙和乳糖做填充剂制备片剂进行对比。结果表明,采用 MMT + 乳糖制备的硫酸钙片剂硬度高,成型效果好。

2.4 稳定剂

由于 MMT 带负电,可防止微粒相互聚集;同时 MMT 具有触变性,且是由正触变性转变为负触变性,能使混悬液黏度增大,有利于微粒悬浮于分散介质中。如 Viseras 等^[9]研究了纤维粘土(海泡石、坡缕石)和层状粘土(MMT)在水中分散时的稳定性,同时考察了不同 pH 值条件对两种粘土混悬液稳定性的影响。结果表明,由于粘土结构的不同,即纤维粘土结构为棒状或椭圆状,而层状粘土为扁圆盘状,当在剪切力作用下,层状粘土的表观黏度会增加,而纤维粘土则下降;同时层状粘土带较多负电荷,通过静电作用在分散介质中可发生渗透溶胀,形成絮凝状态,增加稳定性。在不同 pH 值条件下纤维粘土混悬液的稳定性受 pH 值影响较大,而层状粘土混悬液无影响。故选用 MMT 作稳定剂效果更好。如 Lee 等^[10]研究了在 L-抗坏血酸中加入 MMT 对其稳定性的影响,又对比了加入磷酸酸化的蒙脱石。结果表明,由于 MMT 对 L-抗坏血酸产生了屏蔽效应,防止了 L-抗坏血酸暴露于空气中,降低了被空气氧化的程度,提高了 L-抗坏血酸的稳定性,而磷酸酸化的 MMT 的效果较未预处理的 MMT 更好。

2.5 吸附剂

由于 MMT 具有类似“三明治”的层状结构、较大的比表面积和带大量负电荷的性质,所以 MMT 具有较强的吸附性。MMT 能吸附重金属如镉、铬、铜、锰、镍、铅和锌,从而清除水溶液和身体内的重金属^[11]。MMT 还能吸附肠肝循环中的甲状腺素,减轻甲状腺功能亢进症状^[12]。MMT 还能吸附牛血清蛋白,从而为药物负载的研究提供了理论依据^[13]。

2.6 抗菌剂

MMT 可与具有抗菌活性的金属离子(如 Ag^+ 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+})通过离子交换作用,制备无机抗菌纳米材料。首先 MMT 为金属离子的成核提供了一个稳定的表面结构,其次 MMT 的平行叠加层状结构有利于控制金属离子原位沉淀的扩散速度,所以无机抗菌纳米材料可较好的控制抗菌活性。如赵兵等^[14]将硝酸银加入 MMT 混悬液中,制备载有 Ag^+ 的蒙脱石,并用大肠杆菌进行抗菌性验证,结果表明,由于 Ag^+ 可使大肠杆菌细胞膜上的蛋白质失活而杀死细菌,MMT 的层状结构可较好的控制抗菌活性,故载银 MMT 的抗菌性较好。由于银是一种贵金属,使得载银抗菌材料成本较高,且 Ag^+ 在光照和受热条件下不稳定,容易还原为 Ag,故考虑采用金属铜替代^[15]。如 Hu 等将硫酸铜加入 MMT 混悬液中,制备载有 Cu^{2+} 的 MMT 抗菌材料,并用嗜水气单胞菌进行抗菌性验证,结果表明, Cu^{2+} 通过离子交换作用使蒙脱石由带负电荷转变为带正电荷的载铜 MMT,与带负电荷的嗜水气单胞菌细胞壁发生静电作用,使其被大量吸附在载铜 MMT 表面,故此无机材料抗菌性较好^[16]。

3 MMT 做为药物缓释载体

MMT 特殊的带负电荷的层状结构使其具有较强的离子交换能力,能将阳离子药物插入 MMT 的层间空

隙内,从而使药物缓慢的释放出来。由于 MMT 安全无毒、价格低廉,因此可将 MMT 作为释药载体。

3.1 蒙脱石单一载药体系

3.1.1 抗生素类药物

Porubcan 等^[17]以四环素和克林霉素为模型药物,将其插入 MMT 层间,研究了插层机制。结果显示,阳离子型药物是以离子交换方式插层 MMT,当有非离子型药物存在时,非离子型药物是以物理吸附方式吸附在 MMT 表面,而物理吸附的作用力较弱。Mcginity 等^[18]将硫酸新霉素插入 MMT 层间,制备复合物,并将其分别在一价阳离子电解质(NaCl)和二价阳离子电解质(MgCl_2)中进行释放。结果显示, Mg^{2+} 能更有效的置换 MMT 里的硫酸新霉素,使释放量增多。

3.1.2 中枢神经系统药

Park 等^[19]采用溶液插层法将抗帕金森药多奈哌齐插入 MMT 层间,并用阳离子型多聚物 Eudragit[®] E-100 涂层,制备无机-有机复合载药体系,经 FTIR、XRD、TGA 证实多奈哌齐分子通过单层或双层堆垛方式稳固地存在于 MMT 层间,与多奈哌齐-MMT 复合物相比,用 Eudragit[®] E-100 涂层的复合物在 120 min 内释放速率较快。Patel 等^[20]以抗抑郁药文法拉辛为模型药,将其插入 MMT 层间,并用水溶性高分子化合物 PVP 涂层,制备复合载药体系,经 PVP 涂层的复合物可延缓药物释放速率。

3.1.3 解热镇痛抗炎药

Chen 等^[21]以中枢性镇痛药曲马多为模型药,通过离子交换方式制备 MMT 载药复合物,进行了体外释放实验,并将释放数据用 Bhaskar 方程、一级动力学方程、Higuchi 方程和 Peppas 方程进行拟合。结果显示,在模拟胃液里,释药规律符合 Bhaskar 方程;在模拟肠液里,释药规律更符合 Peppas 方程。Tabak 等^[22]将非甾体抗炎药萘普生插入蒙脱石层间,用 FTIR、XRD、DSC 进行分析。结果显示,萘普生取代了层间水,以中性分子存在于蒙脱石层间。

3.1.4 心血管系统药

Sánchez Martin 等^[23]成功将降压药盐酸胍苯吡嗪插入 MMT 层间,并研究了 MMT 最大离子交换能力、插层机制、药物体外释放这三个方面。结果表明,MMT 载药量的多少取决于反应液的 pH 值和药物浓度,药物体外释放量取决于释放介质的 pH 值。Hernández 等^[24]以 β 受体阻断剂盐酸普萘洛尔为模型药,将其插入 MMT 层间,进行了体外释放。结果显示,MMT 能将药物缓慢而持续地释放出来,有利于减少药物剂量。

3.1.5 抗肿瘤药

Lin 等^[25]以抗肿瘤药 5-氟尿嘧啶为模型药,通过离子交换方式将其插入 MMT 层间制备载药复合物,以 MMT 载药量为评价指标,进行了单因素实验。结果显示,最佳制备工艺为初始药物浓度 1.185wt%、反应 2 h、反应温度 80 $^{\circ}\text{C}$ 、反应 pH 值 11.6,载药量为 8.75%。

3.1.6 抗组胺药

Li 等^[26]采用溶液插层法将抗过敏药马来酸氯苯那敏插入钙基 MMT 层间,并测得复合物载药量为 20%。载药量较高可能是由于氯苯那敏化学结构中含有两个 N 原子,质子化后可形成两个正电荷中心的原因。Joshi 等^[27]以抗溃疡药盐酸雷尼替丁为模型药,将其插入 MMT 层间,并用阳离子型多聚物 Eudragit[®] E-100 涂层,制备复合载药体系,进行了体外释放实验,并将释放数据用抛物线扩散方程和 Elovich 方程进行拟合。结果显示,释药规律符合抛物线扩散方程。

3.1.7 其它

Meng 等^[28]先将 MMT 用聚二甲基硅氧烷修饰,再以抗真菌药盐酸特比萘芬为模型药,将其插入 MMT 层间,制备了有机 MMT 载药复合纳米膜,并将其用白色念珠菌测试了抗真菌活性。结果显示,有机 MMT 载药复合纳米膜能有效地抑制白色念珠菌的活性。Rytwo 等^[29]将从植物中提取的抗菌药小檗碱分别与 MMT 和沸石混合,制备小檗碱-MMT 和小檗碱-沸石复合物,并以占 CEC 百分比为评价标准比较了 MMT 和沸石的装载小檗碱的量。结果显示,沸石的载药量较低,仅为 CEC 的 5% ~ 10%;而 MMT 的载药量很高,达到了 CEC 的 140%。

3.2 MMT和天然材料共混载药体系

3.2.1 MMT-壳聚糖载药体系

Hua等^[30]先将抗菌药氧氟沙星以离子交换方式插入MMT层间,再加入壳聚糖形成混悬液,然后将其滴入三聚磷酸钠中制备复合凝胶球,并进行了体外释放实验。结果显示,凝胶球在模拟胃酸中迅速溶胀分解,而MMT起到了延缓药物释放的作用。壳聚糖与MMT之间是一种物理交联关系,可形成凝胶球的网状结构;而壳聚糖与三聚磷酸钠是一种离子交联关系,可提高凝胶球的稳定性。Nanda等^[31]依次将聚乳酸、MMT、紫杉醇加入壳聚糖混悬液中,然后采用溶剂挥发法制备纳米复合物,并进行了体外释放实验。结果显示,纳米复合物在模拟胃液里15h释放了48.52%,在模拟肠液里释放了64.63%。

3.2.2 蒙脱石-海藻酸钠载药体系

Kevadiya等^[32]先通过溶液插层法制备了VB1/VB6-MMT复合物,再与海藻酸钠溶液混合,然后将混悬液滴入氯化钙中制备复合凝胶球,并分别考察了不同反应pH值对MMT载药量的影响,还研究了凝胶球的释放性能。结果显示,VB1在pH=7.0条件下MMT载药量最大,为23.5%;而VB6在pH=3.2条件下MMT载药量最大,为13.9%。凝胶球释放实验证实海藻酸钠对能延缓药物的释放。Kevadiya等^[33]先制备了普鲁卡因胺-MMT/海藻酸钠凝胶球,再加入壳聚糖进行包衣,并用FTIR、XRD、DSC、SEM进行分析,还考察了复合凝胶球的释放性能。结果显示,从SEM图中观察到用壳聚糖包衣的凝胶球表面较未包衣的光滑,复合凝胶球释放实验结果证实,用壳聚糖包衣的凝胶球在模拟肠液里释放较未包衣的更加缓慢。

3.3 蒙脱石和聚合物共混载药体系

Dong等^[34]先将抗肿瘤药紫杉醇插入蒙脱石层间,再将复合物与PLGA混合,通过采用溶剂挥发法制备紫杉醇-MMT/PLGA纳米粒。结果显示,此纳米粒能提高细胞摄取效率,并延长药物在胃肠道内的滞留时间,从而提高紫杉醇的口服生物利用度。Campbell等^[35]采用热熔法制备了扑热息痛-MMT/PEG纳米复合物,通过场发射扫描电子显微镜、高分辨透射电子显微镜和广角X射线衍射仪证实扑热息痛在纳米复合物里的分散效果较好,同时纳米复合物延缓了药物的溶出和扩散。

4 结束语

近几年来,MMT作为一种新型的纳米材料,已受到国内外的重视,其在药学中的应用也越来越广泛。由于MMT安全无毒,具有悬浮性、触变性、粘结性等性质,使其可替代其它有机物作为药用辅料,如助悬剂、崩解剂、稳定剂等。同时由于MMT具有独特的层状结构和强大的离子交换能力且安全无毒,不少学者都从事着MMT作为药物缓释载体的研究。因此MMT在药学中具有较高的应用价值和广阔的发展前景。

参 考 文 献

- [1] Swartzen-Allen Lee S, Matijevic E. Surface and colloid chemistry of clays[J]. *Chem. Rev.*, 1974, **74**(3): 385-400.
- [2] 秀文. 蒙脱石的性能和应用[J]. *精细化工原料及中间体*, 2004, **2**: 9-11.
- [3] Carretero M I, Pozo M. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry Part I. Excipients and medical applications[J]. *Appl. Clay. Sci.*, 2009, **46**(1): 73-80.
- [4] 郑明新, 王越, 宁德俄. 几种新型助悬剂用于硫酸铝混悬液的助悬效果观察比较[J]. *中国医院药学杂志*, 1994, **14**(2): 72-73.
- [5] Granberg C B, Benton B E. The use of dried bentonite as a disintegrating agent in compressed tablets of thyroid[J]. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1949, **38**(12): 648-651.
- [6] Gross H M, Becker C H. A comparative study of tablet disintegrating agents[J]. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1952, **41**(3): 157-161.
- [7] Wai K N, Dekay H G, Banker G S. Applications of the montmorillonites in tablet making[J]. *J. Pharm. Sci.*, 1966, **55**(11): 1244-1248.
- [8] Canizares P, Duran A, Dorado F, et al. The role of sodium montmorillonite on bounded zeolite-type catalysts[J]. *Appl. Clay. Sci.*, 2000, **16**(5-6): 273-287.
- [9] Viseras C, Meeten G H, López-Galindo A. Pharmaceutical grade phyllosilicate dispersions: the influence of shear history on floc structure[J]. *Int. J. Pharm.*, 1999, **182**(1): 7-20.
- [10] Lee Y H, Chen B Y, Lin K Y, et al. Feasibility study of using montmorillonite for stability enhancement of L-ascorbic acid[J]. *J. Chin. Inst.*

- Chem. Eng.*, 2008, **39**(3): 219-226.
- [11] Abollino O, Aceto M, Malandrino M, et al. Adsorption of heavy metals on Na-montmorillonite. Effect of pH and organic substances [J]. *Water Res.*, 2003, **37**(7): 1619-1627.
- [12] Cai Y, Meng X F, Cao Y X, et al. Montmorillonite ameliorates hyperthyroidism of rats and mice attributed to its adsorptive effect [J]. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006, **551**(1-3): 156-161.
- [13] 李国平, 吕英海, 周仕学, 等. 蒙脱石对蛋白质吸附行为的研究 [J]. *硅酸盐通报*, 2010, **29**(4): 834-837.
- [14] 赵兵, 武昕, 王国清. 载银蒙脱石无机抗菌剂的抗菌性能研究 [J]. *硅酸盐通报*, 2009, **28**(5): 951-954.
- [15] 叶瑛, 周玉航, 夏牧生, 等. 新型无机抗菌材料: 载铜蒙脱石及其抗菌机理讨论 [J]. *无机材料学报*, 2003, **18**(3): 569-574.
- [16] Hu C H, Xu Z R, Xia M S. Antibacterial effect of Cu^{2+} -exchanged montmorillonite on *Aeromonas hydrophila* and discussion on its mechanism [J]. *Vet Microbiol.*, 2005, **109**(1-2): 83-88.
- [17] Porubcan L S, Serna C J, White J L, et al. Mechanism of adsorption of clindamycin and tetracycline by montmorillonite [J]. *J. Pharm. Sci.*, 1978, **67**(8): 1081-1087.
- [18] McGinity J W, Hill J A. Influence of monovalent and divalent electrolytes on sorption of neomycin sulfate to attapulgite and montmorillonite clays [J]. *J. Pharm. Sci.*, 1975, **64**(9): 1566-1568.
- [19] Park J K, Choy Y B, Oh J M, et al. Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays [J]. *Int. J. Pharm.*, 2008, **359**(1-2): 198-204.
- [20] Patel H A, Shah S, Shah D O, et al. Sustained release of venlafaxine from venlafaxine-montmorillonite-polyvinylpyrrolidone composites [J]. *Appl. Clay. Sci.*, 2011, **51**(1-2): 126-130.
- [21] Chen Y M, Zhou A N, Liu B, et al. Tramadol hydrochloride/montmorillonite composite: Preparation and controlled drug release [J]. *Appl. Clay. Sci.*, 2010, **49**(3): 108-112.
- [22] Tabak A, Yilmaz N, Eren E. Structural analysis of naproxen-intercalated bentonite [J]. *Chem. Eng. J.*, 2011, **174**(3): 281-288.
- [23] Sánchez-Martín M J, Sánchez-Camazano M, Sayalero M L, et al. Physicochemical study of the interaction of montmorillonite with hydralazine hydrochloride, a cardiovascular drug [J]. *Appl. Clay. Sci.*, 1988, **3**(1): 53-61.
- [24] Hernández M T, Sánchez Martín M J, Sánchez Camazano M, et al. Interaction of propranolol hydrochloride with montmorillonite [J]. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1981, **33**(6): 408-410.
- [25] Lin F H, Lee Y H, Jian C H, et al. A Study of purified montmorillonite intercalated with 5-fluorouracil as drug carrier [J]. *Biomaterials*, 2002, **23**(9): 1981-1987.
- [26] Li Z H, Chang P H, Jean J S, et al. Mechanism of chlorpheniramine adsorption on Ca-montmorillonite [J]. *Colloid Surface A*, 2011, **385**(1-3): 213-218.
- [27] Joshi G V, Kevadiya B D, Bajaj H C. Controlled release formulation of ranitidine-containing montmorillonite and Eudragit® E-100 [J]. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2010, **36**(9): 1046-1053.
- [28] Meng N, Zhou N L, Zhang S Q, et al. Synthesis and antifungal activities of polymer/montmorillonite-terbinafine hydrochloride nanocomposite films [J]. *Appl. Clay. Sci.*, 2009, **46**(2): 136-140.
- [29] Rytwo G, Varman H, Blushteyn N. Adsorption of berberine on commercial minerals [J]. *Appl. Clay. Sci.*, 2011, **51**(1-2): 43-50.
- [30] Hua S B, Yang H X, Wang W B, et al. Controlled release of ofloxacin from chitosan-montmorillonite hydrogel [J]. *Appl. Clay. Sci.*, 2010, **50**(1): 112-117.
- [31] Nanda R, Sasmal A, Nayak P L. Preparation and characterization of chitosan-poly lactide composites blended with Cloisite 30B for control release of the anticancer drug paclitaxel [J]. *Carbohydr Polym.*, 2011, **83**(2): 988-994.
- [32] Kevadiya B D, Joshi G V, Patel H A. Montmorillonite-alginate nanocomposites as a drug delivery system: intercalation and in vitro release of vitamin B1 and vitamin B6 [J]. *J. Biomater. Appl.*, 2010, **25**(2): 161-177.
- [33] Kevadiya B D, Joshi G V, Bajaj H C. Layered bionanocomposites as carrier for procainamide [J]. *Int. J. Pharm.*, 2010, **288**(1-2): 280-286.
- [34] Dong Y C, Feng S S. Poly(d, l-lactide-co-glycolide) /montmorillonite nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs [J]. *Biomaterials*, 2005, **26**(30): 6068-6076.
- [35] Campbell K, Craig D M, McNally T. Poly(ethylene glycol) layered silicate nanocomposites for retarded drug release prepared by hot-melt extrusion [J]. *Int. J. Pharm.*, 2008, **363**(1-2): 126-131.