

蒙脱石微球的可控制备及其载药性能

翟 婧^{1,2,3}, 廖 娟⁵, 陈 莹^{1,2,3}, 唐爱东^{1,2,3,4}, 杨华明^{1,2,3,5}

(1. 中国地质大学(武汉)纳米矿物材料及应用教育部工程研究中心, 武汉 430074;

2. 中国地质大学(武汉)材料与化学学院, 武汉 430074; 3. 中国非金属矿行业矿物功能材料重点实验室, 武汉 430074;

4. 中南大学化学化工学院, 长沙 410083; 5. 中南大学资源加工与生物工程学院, 长沙 410083)

摘 要: 针对口服给药体系如何保护药物分子免受人体内环境影响这一挑战, 采用乳化凝胶法设计合成了一种 pH 值敏感性的海藻酸钠(SA)-蒙脱石(MMT)复合微球 MMT/SA, 用以负载抗癌药物盐酸阿霉素(DOX), 在保护药物分子的同时克服了胃肠道的生物化学屏障。探索了 MMT 处理工艺和合成配比的不同对微球形貌的影响, 最终控制微球尺寸在 20 μm 以内, 且分布均一。复合载药微球 DOX/MMT/SA 的载药率为 14.7%, 在模拟人工胃液和人工肠液环境中表现出不同的药物缓释效果, 在模拟人工肠液中的累计释放率(31.7%)明显高于在人工胃液中的释放率(15.8%), 且对人结肠癌细胞有明显的杀伤效果。

关键词: 蒙脱石; 口服载药体系; 化疗; pH 值敏感性

中图分类号: R318 文献标志码: A 文章编号: 0454-5648(2022)10-2746-08

网络出版时间: 2022-08-18



Preparation and Drug Loading Properties of Montmorillonite Microspheres

ZHAI Jing^{1,2,3}, LIAO Juan⁵, CHEN Ying^{1,2,3}, TANG Aidong^{1,2,3,4}, YANG Huaming^{1,2,3,5}

(1. Engineering Research Center of Nano-Geomaterials of Ministry of Education, China University of Geosciences, Wuhan 430074, China; 2. Faculty of Materials Science and Chemistry, China University of Geosciences, Wuhan 430074, China;

3. Key Laboratory of Functional Geomaterials in China Nonmetallic Minerals Industry, China University of Geosciences, Wuhan 430074, China; 4. College of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410083, China;

5. Hunan Key Laboratory for Mineral Materials and Application, School of Minerals Processing and Bioengineering, Central South University, Changsha 410083, China)

Abstract: Aiming at the challenge of how oral drug delivery systems protect drug molecules from environmental influences in human body, a pH value-sensitive sodium alginate-montmorillonite composite microsphere (MMT/SA) was synthesized by an emulsification gel method, which was used to load anticancer drug doxorubicin hydrochloride (DOX), and overcome the biochemical barrier of gastrointestinal tract while protecting drug molecules. The effect of raw material (MMT pretreatment and content) on the morphology of microspheres was investigated, and the size of microspheres with a uniform distribution was controlled to be 20 μm . The drug loading rate of DOX/MMT/SA is 14.7%, indicating different drug release effects in simulated gastric juice and artificial intestinal juice. The cumulative release rate of DOX/MMT/SA in simulated gastric juice (*i.e.*, 31.7%) is greater than that in artificial gastric juice (*i.e.*, 15.8%), and it has a killing effect on the cancer cells.

Keywords: montmorillonite; oral delivery system; chemotherapy; pH value sensitivity

口服是便捷常见的给药方式, 能够在保证疗效的同时降低药物毒副作用, 提升患者服药的顺应

性^[1]。在口服给药过程中, 药物分子须先经由胃部强酸性(pH 值为 1.0~2.5)环境, 再到达偏中性(pH 值

收稿日期: 2022-01-26。 修订日期: 2022-03-24。

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项基金资助项目。

第一作者: 翟 婧(1997—), 女, 硕士研究生。

通信作者: 陈 莹(1994—), 女, 博士, 副教授;

唐爱东(1968—), 女, 博士, 教授;

杨华明(1968—), 男, 博士, 教授。

Received date: 2022-01-26. Revised date: 2022-03-24.

First author: ZHAI Jing (1997—), female, Master candidate.

E-mail: 450144093@qq.com

Correspondent author: CHEN Ying (1994—), female, Ph.D., Associate Professor.

TANG Aidong (1968—), female, Ph. D., Professor;

YANG Huaming (1968—), male, Ph. D., Professor.

E-mail: chenying2021@cug.edu.cn; tangaidong@cug.edu.cn; hm.yang@cug.edu.cn

为 5.1~7.8)的肠道及病灶部位处,然而强酸性环境易引起药物分子变性失活^[2]。同时胃肠道中存在许多种类的酶及黏液吸附,易使药物分子结构在达到靶向位点前被破坏^[3]。因此如何保护药物分子不受这些生物化学屏障影响,顺利到达病灶部位是目前口服给药方式亟需解决的难题。

针对这一挑战,目前已有的口服给药体系多由高分子聚合物构成,如聚乳酸(PLA)^[4-5]、聚己内酯(PCL)^[6-7]及聚羟基乙酸(PLGA)^[8-9]等,这些人工合成的高分子能够保护药物分子不受强酸环境的影响,但其在体内的降解条件较为苛刻。因此寻求生物相容性好且能在体内降解的天然高分子聚合物载药体系成为了研究的焦点。海藻酸钠(SA)是一种天然阴离子多糖,由 β -D-甘露糖醛酸和 α -L-古罗糖醛酸通过(1,4)糖苷键链接而成^[10-11]。SA的生物相容性良好,已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于医药领域^[12-13]。SA在遇到 Ca^{2+} 时,可形成水凝胶,因此可用于制备成网络或微球、微粒结构。SA具有pH值敏感性,在偏中性条件下无法维持原结构;而在强酸性条件中结构保持稳定,从而保护其中包裹的药物分子^[14]。

蒙脱石作为一种典型的 2:1 型层状硅酸盐黏土矿物,属于二八面体结构。结构单元层是由 2 个 Si—O 四面体层夹着一个 Al—O 八面体层组成。作为矿物药,蒙脱石已被用做药用原料和辅料多年,在《神农本草经》、《本草纲目》等医学著作中都能看到它的身影。蒙脱石散在治疗肠胃炎急救、慢性腹泻上见效奇快^[15-16]。天然的层状结构、大的表面积、较强的吸附性、较好的阳离子交换性和较低的细胞毒性等特性都为蒙脱石在载药领域的应用提供了充分条件。Reddy 等^[17]用原位离子交换法制备双交联海藻酸钠(SA)/蒙脱石(MMT)微球,负载并缓释姜黄素。Kevadiya 等^[18]将蒙脱石-药物结合制备出复合微珠结构,对 VB₁ 和 VB₆ 都有较好的负载及缓释效果。Iliescu 等^[19]制备伊立替康-蒙脱石-海藻酸钠纳米复合微球,在蒙脱石和海藻酸钠的协同作用下实现了对伊立替康的控制缓释。然而前人工作中制备的复合微球的尺寸过大,且药物释放时间较短,易造成短时间内药物浓度过高而带来毒副作用。现今有研究工作^[20]表明微纳米级的载药微粒更容易逃脱胃肠黏液的捕获,到达病灶部位进行药物释放,进一步提高药物在体内的生物利用率。

基于此,本研究采用乳化凝胶法设计制备了一种海藻酸钠-蒙脱石复合微球 MMT/SA,用以负载

并缓释抗癌药物盐酸阿霉素(DOX)。在温和合成条件下探索了不同原料工艺对微球形貌的影响。最终控制微球的尺寸在 20 μm 之内,球型分布均一,其生物相容性良好且具有 pH 值敏感性。负载 DOX 的复合载药微球 DOX/MMT/SA 在模拟人工胃液和人工肠液中表现出不同的药物缓释效果,实现了 72 h 内的 DOX 长效缓释,对癌细胞有明显的杀伤效果。证明 DOX/MMT/SA 复合载药微球由于其 pH 值敏感性实现了对药物分子的保护及控制释放。

1 实验

1.1 原料

蒙脱土(阿拉丁,药用级),海藻酸钠(阿拉丁,分析纯 A.R.),液体石蜡(阿拉丁, A.R.),吐温-80(阿拉丁,黏性液体),失水山梨醇油酸酯(司班-80、麦克林,药用级),盐酸阿霉素(DOX)(Dalian Meilun Biotechnology Co.,Ltd,质量分数 98.0%),无水氯化钙(阿拉丁,AR 96.0%),异丙醇(沪试,色谱级 99.9%),环己烷(麦克林,AR 99.5%),2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-(4-硝基苯基)-5-(2,4-二磺酸苯)-2H-四唑单钠盐(CCK8, biosharp,质量分数 10%)。

1.2 样品制备

1.2.1 MMT/SA 微球的制备 MMT 预处理:取 10 g MMT 按质量比 1:3:2 的料、球、分散介质比例于行星球磨机中以 400 r/min 球磨 4 h,取出物料分别过 400 目筛下和 800 目筛下,60 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱干燥后得到预处理过的 MMT₄₀₀, MMT₈₀₀。

水相溶液的配制:质量分数 2.5%的海藻酸钠水溶液与预处理后的蒙脱石以一定比例[质量比 $m(\text{MMT}):m(\text{SA})=0.5:10.0$ 、 $1.0:10.0$ 、 $1.5:10.0$]搅拌均匀;油相溶液的配制:在烧瓶中依次加入 29.2 mL 液体石蜡、0.6 mL 司班-80,0.2 mL 吐温-80,50 $^{\circ}\text{C}$ 水浴搅拌条件下至溶液澄清透明。冷却溶液至 37 $^{\circ}\text{C}$ 。向油相溶液中边搅拌边缓慢滴加水相溶液,乳化 40 min。再向溶液中缓慢滴加 6 mL 质量分数为 3%的 CaCl_2 溶液,继续搅拌 30 min。调低转速,加入环己烷搅拌 10 min,离心,异丙醇洗涤后干燥(图 1a)。

1.2.2 DOX/MMT/SA 载药微球的制备 将 30 mg DOX 溶于 10 mL 磷酸缓冲液(pH=7.4)中搅拌至溶解,再向 DOX 溶液中加入 25 mg MMT,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光震荡 24 h。然后将该混合溶液加入 SA 水溶液中搅拌得到 2.5%的海藻酸钠水相溶液。之后步骤与制备 MMT/SA 微球一致。

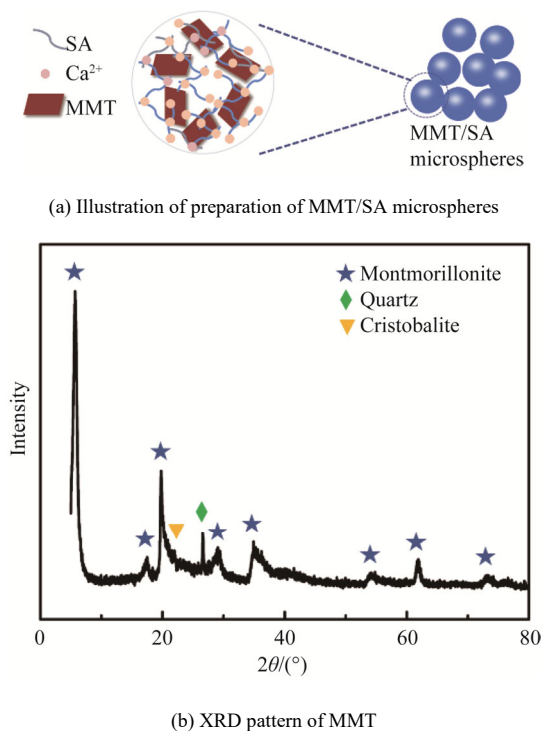


图1 MMT/SA 微球示意图及 MMT 原矿 XRD 谱

Fig. 1 Schematic of preparation of MMT/SA microspheres and XRD pattern of MMT

1.3 表征

X 射线衍射仪(XRD)测试: 采用 Bruker D8 Advance 25 型 X 射线衍射仪测试蒙脱石原矿的晶体结构(Cu 靶; 管电压 40 kV; 管电流 40 mA; 扫描速率 10(°)/min; 测试范围 5°~80°。

扫描电子显微镜(SEM)测试: 采用 TESCAN MIRA4 扫描电子显微镜对 MMT/SA, DOX/MMT/SA 微球的形貌进行观察, 验证微球的稳定成功合成(工作电压 5 keV; 黏于导电胶上喷金制样)。

显微镜观察: 将定量 MMT/SA 微球分别加入含有人工胃液(pH=1.2)和人工肠液(pH=6.8)的试管中, 于 37 °C 恒温摇床中孵化。4 h 后在巴拓 XSP-19PMC 显微镜下观察微球的形态变化, 以验证微球是否具有 pH 值敏感性。

红外光谱测试: 采用 Thermo Scientific Nicolet 6700 Fourier 红外光谱仪分析样品的基团性质, 对材料的成功合成进行表征(常规压片/透过率; 波数范围 400~4 000 cm⁻¹, 工作电压 220 V)。

热重测试: 采用 NETZSCH 同步热分析仪对 DOX/MMT/SA 载药微球的载药量进行测试(空气气氛; 室温及以上至 1 000 °C; 升温速率 10 °C/min; 工作电压 220 V)。

标准曲线的测定: 取已知不同浓度的 DOX 溶液于孔板中, 放入酶标仪中, 测定在 480 nm 处的吸

光度。做出标准曲线。

缓释曲线的测定: 取 5 mg DOX/MMT/SA 于 2 只离心管中, 分别加入等量人工胃液(pH=1.2)和人工肠液(pH=6.8)后放入 37 °C 恒温摇床中, 每间隔 4 h 取出并离心, 取 200 μL 上清液加在孔板中, 用酶标仪测定 480 nm 处的吸光度。

细胞毒性测试: 细胞培养: 复苏 HT-29(人结肠癌细胞)后将细胞接种于培养皿中, 加入完全培养基后放入 CO₂ 培养箱。根据细胞周期培养 24 h 后, 得到合适数量及生长状态的细胞(约 10⁵ 个/mL)。

毒性实验: 将制备好的细胞悬液进行计数, 接种到 96 孔板中, 在培养箱中培养至细胞贴壁后, 加入不同浓度的待测物质。孔板于培养箱中孵育 1 h 后, 向其中加入 100 μL CCK8 溶液, 显色后将孔板放入酶标仪, 测定 450 nm 处的吸光度。

2 结果与讨论

2.1 微球形貌观察

图 1b 为 MMT 原矿的 XRD 谱。从图 1b 可以看出, 原矿的主要物相为蒙脱石、石英及方石英。蒙脱石的 $d_{001}=1.5548$ nm, 属于钙基蒙脱石; 蒙脱石特征峰峰型尖锐且强度高, 说明蒙脱石结晶性好, 晶体有序度较高。图 2a 和图 2b 分别为单纯 SA 微球与 MMT/SA 微球的扫描电子显微镜图像。从图 2 可以看出: 单纯 SA 的微球表面非常光滑, 无粗糙感; 而 MMT/SA 微球表面很粗糙。这是由于 MMT 不仅包埋在微球的三维凝胶网络结构内部, 同时也黏附于微球表面, MMT 的掺杂影响了微球表面的粗糙度。

2.2 微球条件优化

探索 MMT 的预处理对 MMT/SA 微球的形貌及尺寸的影响。图 3a~图 3c 所用 MMT 分别为: 原矿未经预处理(MMT_{RAW})、原矿研磨处理(过 400 目筛下, MMT₄₀₀)、原矿研磨处理(过 800 目筛下, MMT₈₀₀)后 MMT/SA 微球的扫描电子显微镜图像。从图 3a 观察到部分完整球体, 但微球的尺寸相差较大, 不够均一。这是由于 MMT_{RAW} 粒径范围大, SA 与钙离子胶凝时不同尺寸的 MMT 颗粒杂乱分布, 致使成球尺寸相差巨大。从图 3b 观察到大量均匀分布的球体, 形貌完整, 尺寸多为 15 μm 左右, 基本保持在 20 μm 之内, 尺寸较为均一。过 400 目筛后, 筛去了大颗粒 MMT, MMT 的粒径得到进一步集中, 成球尺寸均匀。由图 3c 可见, 大量不规则片/块状, 完整微球个数极少。这是由于过 800 目筛

处理后, MMT 颗粒的尺寸过小, 在后续微球合成中 MMT 颗粒不稳定易发生硬性团聚成不规则大颗

粒, 影响了最终成球形貌。由此确定过 400 目筛的 MMT 预处理能够制备出形貌更完整均一的微球。

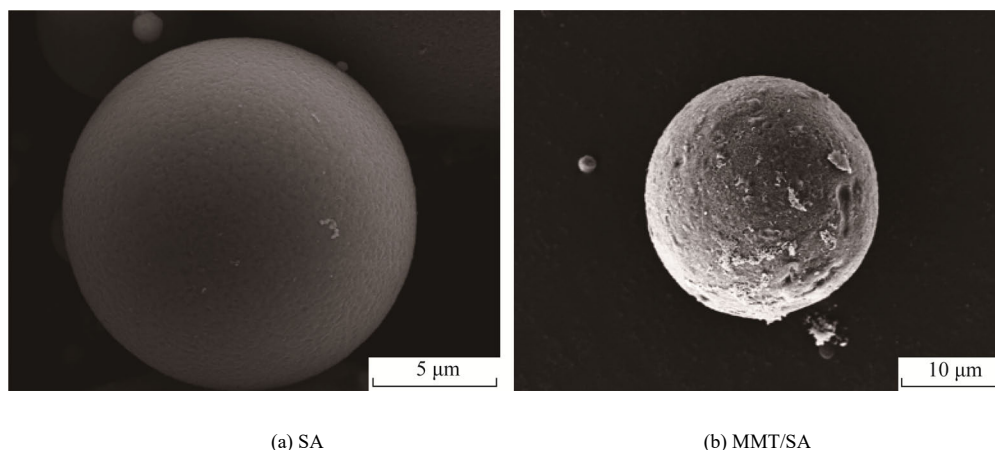


图 2 SA 微球与 MMT/SA 微球的 SEM 照片

Fig. 2 SEM images of SA microspheres and MMT/SA microspheres

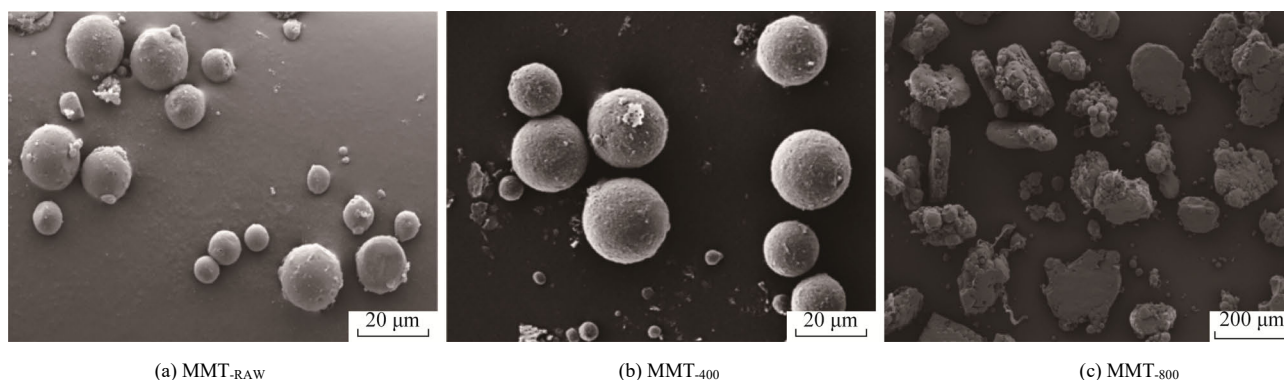


图 3 MMT 不同预处理下 MMT/SA 微球的 SEM 照片

Fig. 3 SEM images of MMT/SA microspheres with different pretreatment conditions

进一步探索 MMT 含量对 MMT/SA 微球的形貌及尺寸的影响。图 4a~图 4c 分别为 $m(\text{MMT}):m(\text{SA})$ 比为 0.5:10.0、1.0:10.0、1.5:10.0 时观察到的 MMT/SA 微球形貌。由图 4a 可见微球尺寸表面粗糙, 分布均一且形态完整。由图 4b 可见少量形态完整的球体, 大部分成球形貌不规则。由图 4c 可见少量球体, 且球体间有大量黏连及杂质。随着 MMT

含量的增加, 过量的 MMT 会影响 SA 与钙离子胶凝的过程, 导致复合微球出现较大尺寸的不规则块状凹陷结构。而当 $m(\text{MMT}):m(\text{SA})$ 比增高至 1.5:10.0 时, 此时 Ca^{2+} 与海藻酸钠反应形成的膜层结构不紧密, 在微球表面容易出现拖尾现象。因此, 选择 $m(\text{MMT}):m(\text{SA})$ 比为 0.5:10.0 来制备形貌完整均一的微球。

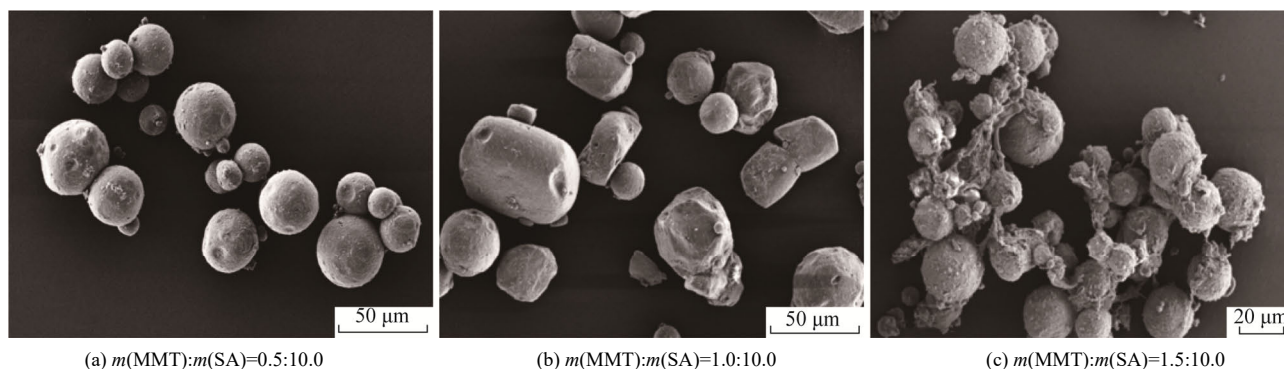


图 4 不同 MMT 含量下 MMT/SA 微球的 SEM 照片

Fig. 4 SEM images of MMT/SA microspheres with different MMT content

2.3 微球 pH 值敏感性

图 5 为 MMT/SA 微球在体外不同 pH 值的显微镜形貌观察图。为了验证 MMT/SA 微球是否具备 pH 值敏感性, 分别将 MMT/SA 微球与人工胃液 (pH=1.2) 及人工肠液 (pH=6.8) 在 37 °C 下共孵育 4 h 后观察其形貌有无变化。由图 5a 可见, MMT/SA 微球在人工胃液的强酸性环境中, 形态无明显变化, 仍维持完整的球状结构, 这是因为此时 SA 结构中的羧基会与溶液中的氢离子反应生成羧酸

(—COOH)。羧酸之间会形成氢键, 导致凝胶体积收缩, 此时羧基与水分子的氢键作用减弱, 阻止外界水分子的进入, 微球的溶胀率很低。由图 5b 可见, MMT/SA 微球结构崩塌成平面二维的圆形结构, 内部掺杂的 MMT 也随之暴露了出来, 表明当处于人工肠液中时, SA 中的羧基主要以阴离子的形式存在, 同种电荷相互排斥, 微球的溶胀率增大直至结构破裂崩塌。由此证明 MMT/SA 微球具备 pH 值敏感性, 为下一步载药微球的制备及应用提供了可行性。

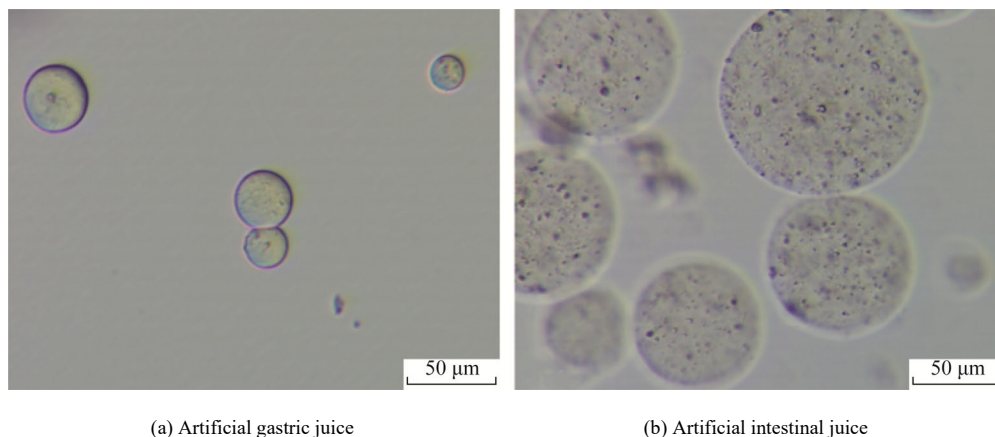


图 5 MMT/SA 在不同生理环境中的形态图
Fig. 5 Morphological images of MMT/SA in different physiological environment

2.4 载药微球形貌

图 6 为 DOX/MMT/SA 复合载药微粒的扫描电子显微镜照片。由图 6 可见, 载药后的微球形貌没有发生改变, 仍旧维持规整的球形结构, 平均尺寸为 15 μm 左右, 与未载药前的 MMT/SA 微球尺寸接近。证明药物分子不会对微球的形貌产生影响, 载药后的复合微球尺寸及形态基本没有发生改变。

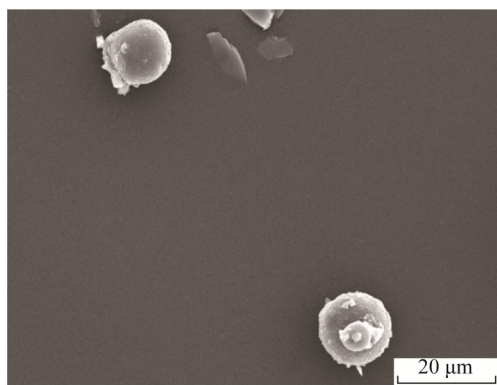


图 6 DOX/MMT/SA 的 SEM 照片
Fig. 6 SEM image of DOX/MMT/SA

2.5 微球药物负载特征

图 7a 为 MMT/SA、DOX/MMT/SA、DOX 的粉末实拍图。由图 7a 可见, 没有载药的 MMT/SA 微

球表现为纯白色粉末状态, 而负载 DOX 后, 复合载药微球 DOX/MMT/SA 的颜色发生明显变化, 由白色变为深红色, 而药物 DOX 表现为深红色粉末, 初步证明 DOX 已成功负载在 MMT/SA 微球中得到了 DOX/MMT/SA 复合载药微球。图 7b 为复合载药微球 DOX/MMT/SA、MMT/SA 和 DOX 的红外光谱。由于 DOX 拥有苯环结构, 在 DOX 和 DOX/MMT/SA 的红外光谱中都同时具备在 2 924 cm⁻¹ 处出现了苯环上不饱和碳的 C—H 伸缩振动峰; 在 1 620 cm⁻¹ 处出现了苯环的骨架震动峰; 在 1 414 cm⁻¹ 处出现了芳香烃上的 C—N 键弯曲伸缩振动峰。FTIR 谱补充证明了药物 DOX 在 MMT/SA 微球中的成功负载。

2.6 载药率

通过 TG 曲线计算 DOX 在复合微球材料中的装载量。由图 8 可见, 在 1 000 °C 时, DOX 的质量损失率为 54.55%; MMT/SA 和 DOX/MMT/SA 的质量损失率分别为 67.94% 和 65.97%, 二者的差异是由于后者存在 DOX 的分解。通过下式计算 DOX 在复合微球中的载药量:

$$M = \frac{M_{D/M/S} - M_{M/S}}{M_D - M_{M/S}} \times 100(\%)$$

其中: $M_{D/M/S}$ 、 $M_{M/S}$ 、 M_D 分别为复合载药微球、MMT/SA 微球和 DOX 的质量。由计算可知, DOX 在复合载药微球中的载药率为 14.7%。

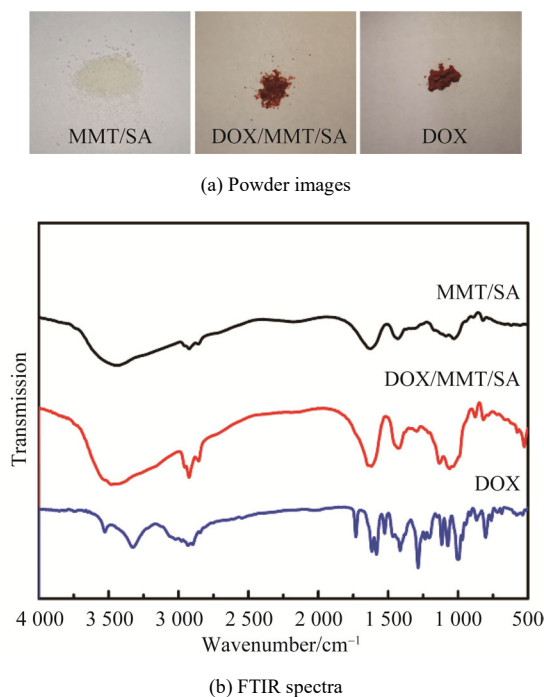


图 7 DOX、MMT/SA、DOX/MMT/SA 粉末图及 FTIR 谱
Fig. 7 Powder images and FTIR spectra of DOX, MMT/SA and DOX/MMT/SA

由图 8 的 DTG 曲线可以分析出不同物质的热行为。DOX 在 230 °C 左右出现了较为尖锐的特征峰, 证明其到达了分解温度。对于海藻酸钠, 60~110 °C 时脱去了内部结合水; 220~260 °C 时海藻酸钠进一步裂解为中间产物; 300~370 °C 时中间产物进一步裂解并部分碳化。对于蒙脱石, 80~250 °C 之间脱去其层间水和吸附水分子。由图 8b 可见, 蒙脱石在 600~700 °C 时脱去了结构水。

2.7 体外药物释放行为

为了模拟药物口服进入人体胃肠道的环境, 根据胃肠道 pH 值差异进行了体外 pH 值模拟: 人工胃液为强酸性环境(pH=1.2); 人工肠液为弱酸性环境(pH=6.8)。观察复合载药微球在该条件下的药物释放情况。图 9b 为复合载药微球的体外药物累积释放曲线。由图 9b 可见, 复合载药微球材料在 24 h 内呈现缓慢持续释放药物的趋势, 30 h 后在 2 种环境中的药物累积释放量基本达到平衡。72 h 后测定复合载药微球在人工胃液和人工肠液的累积药物释放量分别为 31.7% 和 15.8%。造成其不同 pH 值缓释结果差异的主要原因为人工胃液的 pH 值环境中, 海藻酸钠的羧基质子化、分子链收缩、电离度降

低, 能够较好保持着微球状态; 而在人工肠液的 pH 值环境中时, 海藻酸钠的羧酸基发生去质子化, 分子链舒展导致微球结构塌陷, 更多的蒙脱石及药物被释放出来。由此可知, 复合载药微球具有明显的 pH 值敏感的药物释放特性。

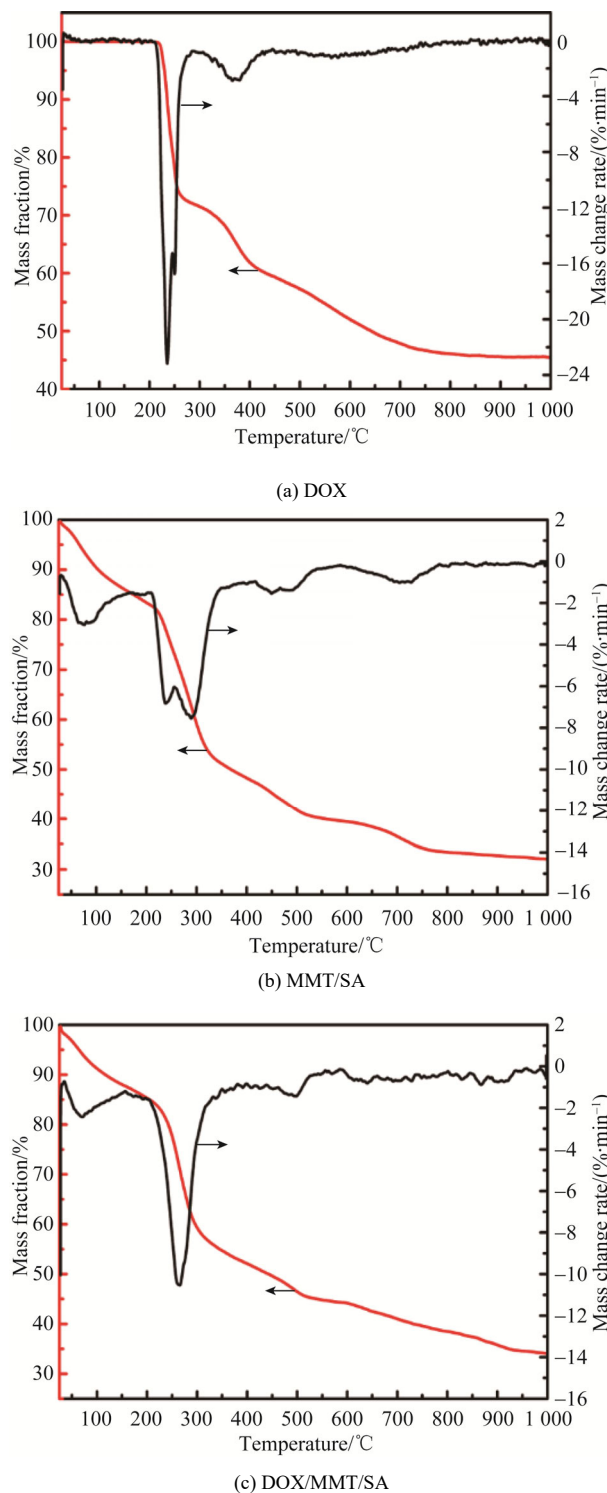


图 8 DOX、MMT/SA、DOX/MMT/SA 的 TG-DTG 曲线
Fig. 8 TG-DTG curves of DOX, MMT/SA and DOX/MMT/SA

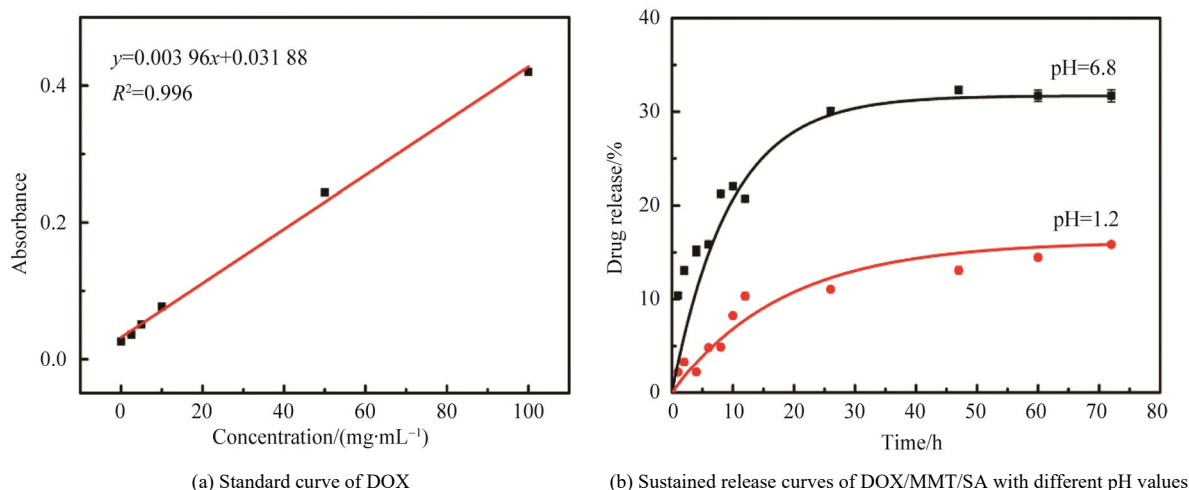


图9 DOX标准曲线与DOX/MMT/SA在不同pH值下的药物缓释曲线

Fig. 9 Standard curves of DOX and sustained release curves of DOX/MMT/SA with different pH values

2.8 载体的细胞毒性

图10为MMT/SA和DOX/MMT/SA的细胞毒性。由图10可见,当浓度达到500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,添加了MMT/SA材料的细胞存活率均高于90%,表明MMT/SA微球对HT-29细胞几乎不存在生物毒性,这同时验证了天然多糖SA和矿物药MMT优良的生物相容性。DOX作为一种广谱性的抗癌药物,可以通过抑制RNA和DNA的合成实现对HT-29细胞的杀灭。在添加了DOX/MMT/SA材料之后,随着材料浓度的增高,释放出的游离的DOX随之增加,HT-29细胞存活率呈阶梯式下降,在最大浓度时,HT-29细胞的杀灭率高达70%。

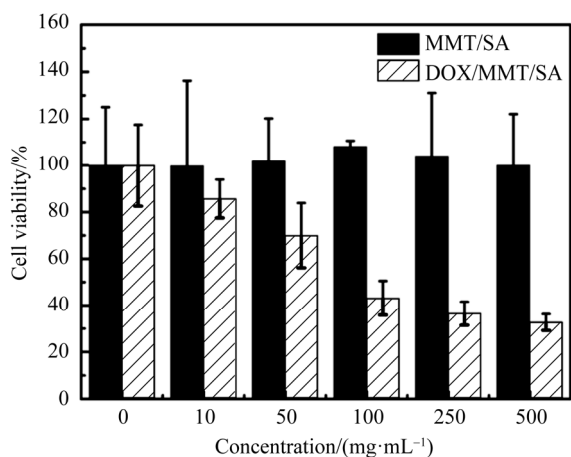


图10 MMT/SA、DOX/MMT/SA的细胞毒性

Fig. 10 Cell cytotoxicity of MMT/SA and DOX/MMT/SA

3 结论

1) 通过乳化凝胶法设计合成了一种海藻酸钠-蒙脱石复合微球(MMT/SA),对原料工艺与合成配比进行了探索及优化,当MMT研磨过400目筛预

处理、 $m(\text{MMT}):m(\text{SA})$ 为0.5:10时可控制微球尺寸均一,在20 μm 以内。

2) MMT/SA微球实现了对抗癌药物盐酸阿霉素(DOX)的有效负载。DOX/MMT/SA复合载药微球的尺寸及形貌没有发生明显改变,微球载药率为14.7%,在人工胃液和人工肠液不同pH值环境中累积药物缓释量分别为31.7%和15.8%。DOX/MMT/SA复合载药微球由于其pH值敏感性实现了72 h内的DOX长效缓释。

3) MMT/SA微球具有极低的生物毒性,因此可作为一种良好的药物载体用于口服治疗领域。DOX/MMT/SA复合载药微球对人结肠癌细胞有明显的杀伤效果。

参考文献:

- [1] PAN XIAOQIAN, XIONG XIANGYUAN. Advances in research of oral Anticancer drug nanocarrier[J]. China Biotechnol, 2018, 38(9): 65–73.
- [2] ENSIGN LAURA M, CONE RICHARD, HANES JUSTIN. Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: The gastrointestinal mucus barriers[J]. Adv Drug Deliver Rev, 2012, 64(6): 557–570.
- [3] LAI SAMUEL K, WANG YINGYING, HANES JUSTIN. Mucus-penetrating nanoparticles for drug and gene delivery to mucosal tissues[J]. Adv Drug Deliver Rev, 2009, 61(2): 158–171.
- [4] PALACIO JULIANA, OROZCO VÍCTOR H, LÓPEZ BETTY L. Effect of the molecular weight on the physicochemical properties of Poly(lactic acid) nanoparticles and on the amount of ovalbumin adsorption[J]. J Brazil Chem Soc, 2011, 22(12): 2304–2311.
- [5] PANDEY SANJEEV K, GHOSH SOMENATH, MAITI PRALAY, et al. Therapeutic efficacy and toxicity of tamoxifen loaded PLA nanoparticles for breast cancer[J]. Int J Biol Macromol, 2015, 72: 309–319.
- [6] MUTHU MADASWAMY S, SINGH SANJAY. Studies on biodegradable polymeric nanoparticles of risperidone: In vitro and in

- vivo evaluation[J]. *Nanomedicine-UK*, 2008, 3(3): 305–319.
- [7] CHAWLA JUGMINDER S, AMIJI MANSOOR M. Biodegradable poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles for tumor-targeted delivery of tamoxifen[J]. *Int J Pharm*, 2002, 249(1/2): 127–138.
- [8] XIE Xiaoxia, TAO Qing, ZOU Yina. PLGA Nanoparticles Improve the oral bioavailability of curcumin in rats: Characterizations and mechanisms[J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(17): 9280–9289.
- [9] ZHAO Lingyun, FENG Sishen. Enhanced oral bioavailability of paclitaxel formulated in vitamin E-TPGS emulsified nanoparticles of biodegradable polymers: In vitro and in vivo studies[J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(8): 3552–3560.
- [10] CAO Lianqi, LU Wei, MATA ANALUCIA, et al. Egg-box model-based gelation of alginate and pectin: A review[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 242: 116389.
- [11] GRASDALEN HANS, LARSEN BJORN, SMIDSRØD OLAV. ^{13}C -N.M.R. studies of monomeric composition and sequence in alginate[J]. *Carbohydr Res*, 1981, 89: 179–191.
- [12] GU Luping, MCCLEMENTS David Julian, LI Jiaying, et al. Formulation of alginate/carrageenan microgels to encapsulate, protect and release immunoglobulins: Egg Yolk IgY[J]. *Food Hydrocoll*, 2021, 112(3): 106349.
- [13] CIRONE PASQUALE, BOURGEOIS JACQUELINE M, AUSTIN RICHARD C, et al. A novel approach to tumor suppression with microencapsulated recombinant cells[J]. *Hum Gene Ther*, 2002, 13(10): 1157–1166.
- [14] YUAN Xiaolu, LI Baoxia, HUANG Yayan, et al. Progress in preparation and application of sodium alginate microcapsules[J/OL]. *Chem Ind Eng Proc (China)*, [2021-11-09]. <https://doi.org/10.16085/j.issn.1000-6613>.
- [15] AWAD MAHMOUD E, LÓPEZ-GALINDO ALBERTO, SETTI MASSIMO. Kaolinite in pharmaceuticals and biomedicine[J]. *Int J Pharm*, 2017, 533(1): 34–48.
- [16] MORAES JEMIMA DANIELA DIAS, BERTOLINO SILVANA RAQUEL ALINA, CUFFINI SILVIA LUCIA, et al. Clay minerals: Properties and applications to dermocosmetic products and perspectives of natural raw materials for therapeutic purposes—A review[J]. *Int J Pharm*, 2017, 534: 213–219.
- [17] REDDY O SREEKANTH, SUBHA MCS, JITHENDRA T, et al. Curcumin encapsulated dual cross linked sodium alginate/montmorillonite polymeric composite beads for controlled drug delivery[J]. *J Pharm Anal*, 2021, 11(2): 191–199.
- [18] KEVADIYA BHAVESH D, JOSHI G HANSHYAM V, PATEL HASMUKH A, et al. 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.
- [19] ILIESCU RUXANDRA IRINA, ANDRONESCU ECATERINA, GHITULICA CRISTINA DANIELA, et al. Montmorillonite-alginate nanocomposite as a drug delivery system-incorporation and in vitro release of irinotecan[J]. *Int J Pharm*, 2014, 463(2): 184–192.
- [20] NIDHI, RASHID MUZAMIL, KAUR VEERPAL. Microparticles as controlled drug delivery carrier for the treatment of ulcerative colitis: A brief review[J]. *Saudi Pharm J*, 2016, 24(4): 458–472.