

十二烷基糖苷插层改性蒙脱石及其对布洛芬的吸附和控释性能

步亚楠^{1,2,3}, 陈秀琼^{1,2,3}, 范吉吉^{2,3}, 黄诗雨^{2,3}, 颜慧琼^{1,2,3}, 林 强^{1,2,3}

(1. 海南师范大学热带药用植物资源教育部重点实验室和海南省热带药用植物化学重点实验室, 海口 571158;

2. 海南省水环境污染治理与资源化重点实验室, 海口 571158; 3. 海口市天然高分子功能材料重点实验室, 海口 571158)

摘 要: 为了阐明在机械作用下非离子表面活性剂对天然蒙脱石(Mt)有机改性的机理及其载药性能与释放行为, 以安全而稳定的十二烷基糖苷(DPG)作为改性剂, 通过湿法球磨法制备了 DPG 改性有机蒙脱石(DPG-Mt)。测试结果表明, 湿法球磨过程对 Mt 起到了挤压、碰撞和摩擦作用, 使 DPG-Mt 粒径变小、比表面积增大、胶体界面活性增强。DPG 对 Mt 的有机改性方式是物理插层, 即在机械作用力的辅助下, 将 DPG 以物理嵌入的方式插入了 Mt 的夹层间, 不仅增大了其层间距, 提高了层间 DPG 的热稳定性, 而且有效地改变了 Mt 的强极性, 增强了其与疏水性布洛芬(ibu)药物的亲和力, 使其对 ibu 的饱和吸附量从 35.336 mg/g 增长至 46.083 mg/g。而且由于 DPG-Mt 对 ibu 较好的吸附性能, DPG-Mt 可以持续释放药物达 480 min, 展现了良好的缓释性能, 且释放的 ibu 药剂量相当于总剂量的 76%。最后, 通过细胞毒性实验测试结果表明, DPG 对 Mt 的有机改性可以赋予 DPG-Mt 良好的细胞相容性。基于 DPG-Mt 的较高药物吸附性、良好缓释性能及优异细胞相容性, 该材料在生物制药领域展现出潜在的应用价值。

关键词: 蒙脱石; 有机改性; 十二烷基糖苷; 球磨法; 药物吸附; 布洛芬

中图分类号: S816 文献标志码: A 文章编号: 0454-5648(2026)08-2887-13

网络出版时间: 2025-09-12



蒙脱石(Mt)是一种天然层状硅酸盐粘土矿物, 其晶体结构是由 2 层硅氧四面体夹合 1 层铝氧八面体, 通过氧键结合形成的 2:1 型层状结构^[1-2]。由于其阳离子交换容量高、吸附性能独特、比表面积大、溶胀能力强和生物相容性良好, Mt 已在制药领域得到广泛应用^[3]。尽管 Mt 对某些药物表现出优异的吸附性能, 但由于其固有的强亲水性和层间表面水的存在, 实现它对疏水性药物[如抗炎药布洛芬(ibu)]的有效吸附和令人满意的包封仍具有挑战性^[4]。

为了解决 Mt 固有的缺陷问题, 提出了基于离子交换反应的有机改性, 它被证实是增强 Mt 疏水性、提升其与疏水药物相容性的最有效策略^[5-6]。这种有机改性不仅可以改善 Mt 与疏水性抗炎药的相互作用, 还可以在在一定程度上减少 Mt 的聚集, 从而提高其在生物基质中的分散性^[2]。现有的有机

改性剂主要包含阳离子、阴离子及非离子 3 类表面活性剂^[7]。其中, 阳离子表面活性剂因与 Mt 层间无机阳离子的高效离子交换特性, 成为最常用的有机改性剂。阳离子表面活性剂的改性机制主要通过离子交换反应替代 Mt 层间无机阳离子, 从而增强材料疏水性并扩大层间距, 为后续药物分子插层创造有利条件^[8-9]。而阴离子表面活性剂的改性则是通过阴离子-偶极作用吸附于 Mt 表面, 置换层间及边缘羟基实现插层改性^[10-11]。非离子表面活性剂因对 Mt 的强吸附能力、高化学/热稳定性、低毒性及潜在生物降解性而备受关注。其吸附机制主要受 2 大驱动力调控: 1) 吸附过程中伴随的熵增效应^[12]; 2) Mt 层间与层外存在表面活性剂浓度梯度^[13]。

由于阴离子和非离子表面活性剂与 Mt 表面活性位点的结合能力受限, 其实际应用远不及阳离子表面活性剂改性有机蒙脱石(OMt)广泛^[14], 特别

收稿日期: 2025-05-26。 修订日期: 2025-07-02。

基金项目: 国家自然科学基金项目(51963009); 海南省重点研发项目(ZDYF2023SHFZ124); 海南省高层次人才基金项目(225RC749)。

第一作者: 步亚楠(1997), 女, 博士研究生。

通信作者: 颜慧琼(1986), 男, 博士, 副教授。

Received date: 2025-05-26. Revised date: 2025-07-02.

First author: BU Yanan (1997-), female, Doctoral candidate.

E-mail: buynedu@163.com

Correspondent author: YAN Huiqiong (1986-), male, Ph.D., Associate Professor.

E-mail: yanhqedu@163.com

是在药物递送领域,其药物载体的性能研究仍较为匮乏^[7]。尽管如此,本团队前期研究突破性采用非离子表面活性剂——辛基酚聚氧乙烯醚,通过机械球磨法制备出可负载疏水性抗炎药 IBU 的 OMt,为当前工作奠定了研究基础^[4, 15]。值得注意的是,非离子表面活性剂改性 Mt 的插层机制、药物分子负载特性及释放性能的系统研究鲜有报道^[7]。

烷基糖苷作为一种新型绿色非离子表面活性剂,兼具无刺激性、环境友好性及生物安全性。相较于传统离子表面活性剂,其具有更优的界面活性、乳化稳定性及生物降解性,已在医药、食品、化妆品等领域获得广泛应用^[16–17]。Shahripoddin 等^[18]发现烷基糖苷纳米乳与 IBU 结合后形成的载药体系具有优异的稳定性、分散性及缓释特性,且无细胞毒性。由此可见,采用烷基糖苷对 Mt 进行有机插层改性,对开发绿色安全的 Mt 基药物递送系统具有重要理论意义与实践价值。为此,在前期研究工作的基础上,为进一步阐明非离子表面活性剂改性天然 Mt 的插层机制及其载药性能与释放行为,选用更绿色安全新型非离子表面活性剂十二烷基糖苷(DPG),通过湿法球磨法对天然 Mt 进行插层改性,以构建具有良好安全性、生物相容性及稳定性的 DPG 改性有机蒙脱石(DPG-Mt)基药物制剂。通过探究不同含量 DPG 改性对 DPG-Mt 结构与性能的影响,揭示二者相互作用机理,并测定 DPG-Mt 对抗炎药 IBU 的吸附性能。最后,通过模拟释药实验考察载药 DPG-Mt 对 IBU 的释放行为,并基于细胞毒性实验评估其生物相容性,以验证其在生物医学领域的应用潜力。

1 实验

1.1 原料与试剂

天然 Mt [纯度为 98%(质量分数),阳离子交换容量(CEC)为 120 mmol/100 g($\pm 10\%$)]购自北京怡蔚特化科技发展有限公司。非离子表面活性剂 DPG(纯度 $\geq 95\%$)购自上海 Macklin 试剂有限公司。疏水性抗炎药 IBU(纯度 $\geq 98\%$)、甲醇(纯度 $\geq 99\%$)及其他化学试剂均购自上海 Aladdin 试剂有限公司。

1.2 DPG-Mt 的制备

基于前期研究基础^[15],采用湿法球磨法制备不同含量 DPG 改性的 DPG-Mt,其具体操作如下。称取 2.0 g 在 120 °C 条件下干燥完全的 Mt 分散于 12 mL 去离子水中,然后使用 5 mL 注射器精确加入不同 CEC 当量的 DPG 形成混合液。将混合液转移至 50 mL

玛瑙罐中,采用 P7 Premium Line 微型行星式高能球磨机以 50 Hz 频率持续球磨 3 h。球磨完成后,将反应液转移至离心管中,以 8000 r/min 高速离心 10 min 去除上清液。收集离心管下层沉淀物,采用去离子水反复洗涤并多次高速离心以去除残留改性剂。最终将沉淀物置于 SCIENTZ-12N 型真空冷冻干燥机中进行冻干处理,获得干燥的 DPG-Mt 样品。其中,1.0CEC、2.0CEC 和 3.0CEC 当量的 DPG-Mt 分别标记为 1.0DPG-Mt、2.0DPG-Mt 和 3.0DPG-Mt。

1.3 DPG-Mt 的结构性能表征

将样品安装在导电胶带上并喷金后,使用 S-3000N 扫描电子显微镜(SEM)观测样品形貌。随后,使用 JEM-2100 透射电子显微镜在 200 kV 的加速电压下进行透射电子显微镜(TEM)检测。进而,采用溴化钾压片法在 Nicolet-6700 红外光谱仪上进行傅里叶变换红外光谱(FTIR)测试,以检测样品官能团,光谱范围为 4000~400 cm^{-1} ,分辨率为 4 cm^{-1} 。拉曼光谱(RS)分析是在 Via Qontor 拉曼激光光谱仪上进行测试,其扫描范围为 1200~400 cm^{-1} ,激光波长为 1064 nm,激光功率为 5 mW,狭缝宽度为 50 μm ,扫描时间为 30 s。X 射线衍射(XRD)分析是通过 AXS/D8 Advance 衍射仪检测,采用 $\text{Cu-K}\alpha$ 辐射($\lambda = 0.154 \text{ nm}$),工作电压为 40 kV、电流为 100 mA,扫描范围为 $2\theta = 3^\circ \sim 10^\circ$,且采用步进扫描模式,扫描速度为 0.02 ($^\circ$)/s。热重分析(TGA)则使用 Q600 热分析仪在氮气气氛中测试样品的晶体结构,加热速率为 20 $^\circ\text{C}/\text{min}$,温度范围为 30~800 $^\circ\text{C}$ 。BET 比表面积测试是基于 BJH 方法,采用 SA 3100 型气体吸附仪,在液氮环境[(77.0 $\pm$ 0.5) K]下测定等温吸附曲线。动态光散射技术(DLS)分析是通过 Malvern Zetasizer NanoZS90 纳米粒度及电位分析仪在散射角为 90°、温度为 25 $^\circ\text{C}$ 和 He-Ne 激光波长为 633 nm 条件下,测试 0.1%(质量分数)样品悬浮液的尺寸和 Zeta 电位分布。同时,采用 Dataphysics OCA15EC 型张力仪,通过悬滴法测定 0.1%样品悬浮液的界面张力。

1.4 DPG-Mt 对 IBU 的吸附实验

采用批量吸附实验研究 Mt 与 DPG-Mt 对 IBU 的吸附性能。分别配制 25 mL 质量浓度为 10、20、30、40、50 mg/L 及 60 mg/L 的 IBU 甲醇溶液于锥形瓶中,各加入 0.1 g Mt 或 DPG-Mt。将混合体系置于恒温振荡器(振荡频率 100 r/min)中,于室温条件下震荡吸附 24 h。吸附完成后,以 8000 r/min 离心分离并通过 0.45 μm 滤膜过滤,收集滤液。采用

UV-1800 型紫外-可见分光光度计于 222 nm 波长处测定滤液中的 IBU 的浓度, 校准曲线依据甲醇中 IBU 标准溶液(浓度梯度 10~50 mg/L)建立, 其线性回归方程为 $A=0.051C(\text{mg/L})+0.024$ ($R^2=0.9988$)^[19]。根据吸附过程中 IBU 质量浓度变化, 计算平衡吸附量(q_e)。同时, 进一步采用 Langmuir 与 Freundlich 线性吸附等温模型对吸附数据进行拟合^[4]。

1.5 DPG-Mt 的体外药物释放实验

以含质量分数为 0.5% 的 Tween 80 的磷酸(PBS)缓冲液(0.01 mol/L, pH = 7.4)作为释放介质^[20], 于 37 °C 条件下研究 DPG-Mt 的体外药物释放行为。将 1.0 g 对 IBU 达到吸附平衡的 DPG-Mt 封装于截留分子量(MWCO)为 8000 的透析袋中, 然后将其浸入 50 mL PBS 缓冲液, 并将整个释放体系置于 37 °C 恒温水浴振荡器(100 r/min)中持续振荡。定时取样后, 将透析袋转移至等量新鲜 PBS 溶液中以避免药物释放产生的饱和效应。各时间点取 5 mL 释放液, 使用 U-3900 型紫外-可见分光光度计于 222 nm 波长处测定 IBU 在释放介质中的浓度(基于上述标准曲线定量分析)。所有实验均平行测定 3 次, 按式(1)计算药物累积释放率(C_r)。

$$C_r = \frac{V(\sum_{i=1}^{n-1} C_i + C_n)}{M_{\text{IBU}}} \times 100\% \quad (1)$$

式中: V 为释放介质 PBS 的总体积(50 mL); C_i 和 C_n 为第 i 次和第 n 次提取试样时释放介质中 IBU 的浓度; M_{IBU} 为 DPG-Mt 负载的 IBU 质量; n 为提取试样的次数。

1.6 DPG-Mt 的体外细胞毒性实验

采用 CCK-8 法评价 DPG-Mt 对 MC3T3-E1 细胞的体外毒性^[21]。细胞以 1×10^5 /孔密度接种于 96 孔板, 分别加入含钴 60 灭菌的 DPG-Mt(使其最终浓度为 100~500 $\mu\text{g/mL}$)的杜尔贝科改良伊格尔培养基(DMEM)培养基(含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素)。对照组仅含培养基, 每组平行培养 3 孔, 培养板置于含 5% CO_2 的培养箱中于 37 °C 培养 48 h 后, 每孔加入 10 μL CCK-8 试剂继续孵育 4 h。取 100 μL 上清转移至新孔板, 采用 X-mark 酶标仪检测其在 450 nm 处的吸光度(OD)值, 然后按式(2)计算细胞活力(CV)。

$$\text{CV} = [(A_s - A_b)/(A_c - A_b)] \times 100\% \quad (2)$$

式中: A_s 为含有样品的细胞组吸光度; A_b 为既不含样品又不含细胞的空白背景组吸光度; A_c 为不含样品的细胞组吸光度。

2 结果与讨论

2.1 DPG-Mt 的形貌

Mt 作为一种层状硅酸盐矿物, 片层表面富含负电荷, 水分子容易插入层间, 所以它具有很强的亲水性, 且能在水中溶胀。这导致 Mt 对 IBU 和环丙沙星等疏水性抗炎药物分子的亲和力较差, 限制了其在医药制剂开发领域的应用^[22], 故而, 需通过有机改性的方法来改善天然 Mt 的这一缺陷。Mt 的堆叠层通过弱电力和范德华力结合在一起, 这使得 Mt 易通过层间的交换阳离子与有机表面活性剂进行离子交换来实现插层改性^[23]。

图 1 和图 2 为原料 Mt 和不同含量改性剂制备的 DPG-Mt 的表观形貌图和粒径分布图。从图中可以明显看到, 湿法球磨过程中, Mt 在挤压、碰撞和摩擦作用下, 其粒径明显减小, 且随着改性剂含量的增加, 它们的粒径变得更加均匀, 而且所生成的 DPG-Mt 在改性剂的界面作用下易于解离为粒度均匀的小尺寸颗粒。一些研究也证实了操作简单和成本低廉的机械球磨改性方法能够有效地减小 Mt 的粒度, 大幅度增大其表面积, 并产生层间插层、剥落、滑动和折叠等效应^[24]。而且, Mt 凸现出明显的紧密堆积的规则片层结构, 而不同含量改性剂制备的 DPG-Mt 结构更粗糙, 有许多粉碎的小颗粒分布在表面, 这与 Zhuang 等^[25]通过球磨法制备的有机蒙脱石形貌特征相似。

为了更加直观地观察有机改性后 DPG-Mt 夹层结构的变化情况, 利用高分辨率透射电镜对其晶体结构进行了检测。图 3 为原料 Mt 和不同含量改性剂制备的 DPG-Mt 的 HR-TEM 照片。可以看到, 原料 Mt 呈现出密集而规则的“三明治”晶格条纹, 利用比例尺统计其层间距约为 1.20 nm。但是有机改性后的 1.0DPG-Mt、2.0DPG-Mt 和 3.0DPG-Mt 依然呈现出规则而层间距扩宽的晶格条纹, 其层间距分别为 1.47、1.55 nm 和 1.52 nm。这个结果表明, 湿法球磨过程并没有破坏或剥离 Mt 片层结构, 相反在机械球磨的挤压、冲击和摩擦作用下, DPG 克服了 Mt 堆叠片层的弱静电力、范德华力和氢键作用, 吸附并插入其夹层空间, 从而扩大了 DPG-MMT 的层间距^[23], 这与本课题组前期工作的研究结果极为类似^[15]。

2.2 DPG-Mt 的 FTIR 和 XRD 谱

图 4 为原料 Mt 和不同含量改性剂制备的 DPG-Mt 的 FTIR 谱。Mt 在 3634.17、3415.48 cm^{-1}

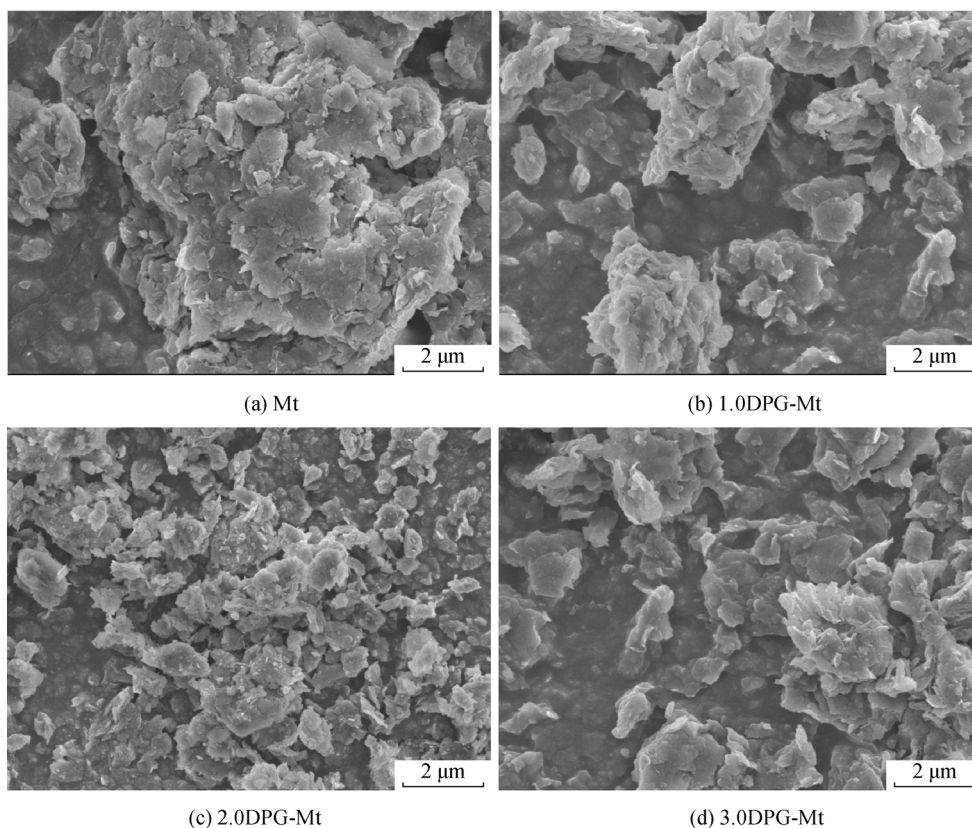


图1 样品的 SEM 照片
Fig. 1 SEM images of samples

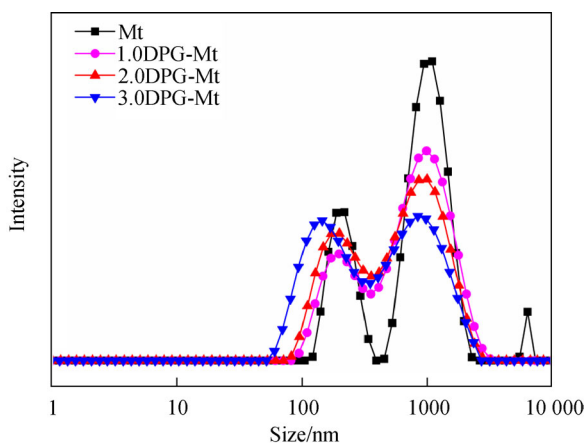


图2 Mt、1.0DPG-Mt、2.0DPG-Mt 和 3.0DPG-Mt 的粒径分布图

Fig. 2 Size distributions of Mt, 1.0DPG-Mt, 2.0DPG-Mt and 3.0DPG-Mt

和 1615.21 cm^{-1} 处出现的特征吸收峰分别为其片层中—OH 基团的拉伸振动吸收峰、水分子—OH 基团的不对称伸缩振动吸收峰和相应的水分子的面内弯曲振动吸收峰^[15]。同时，它在 1042.80 、 526.08 cm^{-1} 和 466.05 cm^{-1} 处出现的吸收峰则是由 Si—O—Si 基团的拉伸振动和 Al—O—Si 和 Si—O—Si 基团的弯曲振

动造成的^[25]。相比于 Mt，DPG-Mt 保持了原料 Mt 的基本结构，但是它在 2929.43 cm^{-1} 和 2855.95 cm^{-1} 处展现了新的吸收峰，它们分别隶属于 DPG 的—CH₃ 基团的不对称和—CH₂—基团的对称拉伸吸收峰^[26]。而且随着改性剂含量的增加，这两处的特征吸收峰强度逐步增大。当 DPG 的添加量为 2.0CEC 时，其达到最大值，说明在机械球磨作用下，DPG 在 DPG-Mt 夹层中的嵌入达到了饱和状态，这又从另一方面证实了机械球磨改性方法的成功性。

XRD 可用于黏土矿物中晶体相的鉴定和结构性质的分析^[27]。进而可通过布拉格方程 $\lambda = 2d\sin\theta$ (式中 d 为 Mt 的层间距， θ 为 X 射线的入射角， $\lambda = 0.154\text{ nm}$) 计算得到有机改性前后 Mt 的层间距的变化^[28]。如图 5 所示，原料 Mt 的(001)晶面特征衍射峰出现在 $2\theta = 7.4^\circ$ ，对应的层间距为 1.20 nm 。在湿法球磨法的辅助作用下，经 DPG 有机改性的 DPG-Mt(001)晶面特征衍射峰依然存在，而且这个特征衍射峰强度不断没有降低，反而明显增强，并向小角方向移动。该结果表明，在机械作用下，非离子的 DPG 插入了 Mt 的夹层。并且 DPG 分子在夹层空间可能的组装，增大了 DPG-Mt 的层间距，提高了(001)

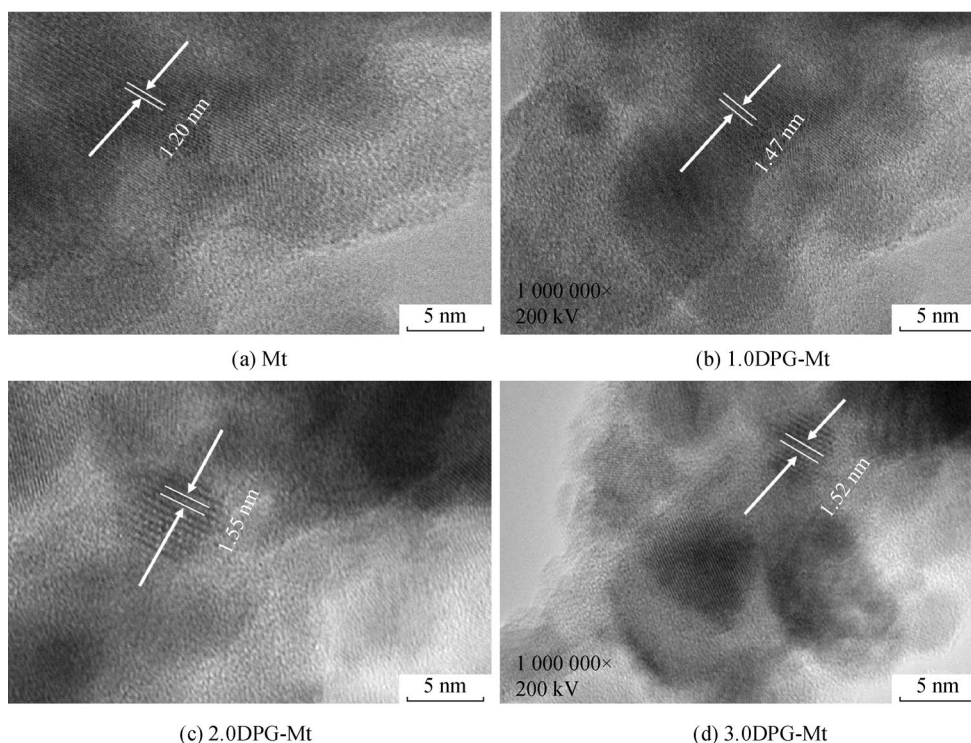


图 3 样品的 HR-TEM 照片
Fig. 3 HR-TEM images of samples

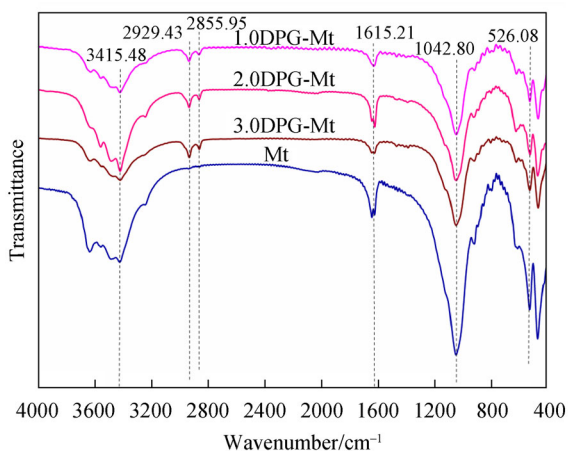


图 4 Mt、1.0DPG-Mt、2.0DPG-Mt 和 3.0DPG-Mt 的 FTIR 谱
Fig. 4 FTIR spectra of Mt, 1.0DPG-Mt, 2.0DPG-Mt and 3.0DPG-Mt

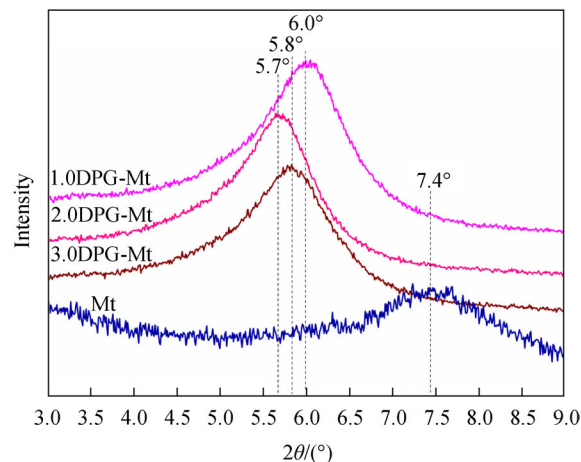


图 5 Mt、1.0DPG-Mt、2.0DPG-Mt 和 3.0DPG-Mt 的 XRD 谱
Fig. 5 XRD patterns of Mt, 1.0DPG-Mt, 2.0DPG-Mt and 3.0DPG-Mt

晶面特征衍射峰强度^[29]。其中, 1.0DPG-Mt、2.0DPG-Mt 和 3.0DPG-Mt 的层间距分别为 1.47 nm($2\theta = 6.0^\circ$)、1.55 nm($2\theta = 5.7^\circ$)和 1.52 nm($2\theta = 5.8^\circ$)。由此可以看出, 随着 DPG 含量的增大, DPG-Mt 的层间距逐步增大, 在 DPG 含量为 2.0CEC 时达到饱和, 说明通过有机改性后 DPG 已经嵌入 OMt 片层间并出现可能的倾斜排列的自组装疏水微畴结构, 它有利于对疏水性药物的负载(图 6)。当 DPG 含量继续增大至 3.0CEC 时, 过多的 DPG 在 DPG-Mt 夹层因

疏水缔合作用排列为结构更为紧密的疏水微畴, 造成其层间距的轻微下降^[30]。并且改性剂 DPG 插层的动力来自于机械球磨产生的挤压和撞击作用力, 而未发生与阳离子交换化学反应, 因此所增大的层间距空间大小和内部环境具有饱和极限性^[29]。

进而, 在相同的球磨条件下, 通过对 Mt 的直接湿法球磨, 对比探究了机械球磨作用对 Mt 的层间距、粒径和比表面积等的影响。图 7 为原料 Mt

第 1 阶段发生在 30~100 °C, 此阶段质量损失变化主要是 Mt 中的表面水和层间交换位上金属阳离子周围的水分子的脱除; 第 2 阶段出现在 700~800 °C, 此阶段是 Mt 片材结构中的—OH 脱除而造成的质量损失^[22]。然而, DPG-Mt 的热重变化曲线比原料 Mt 在 250~350 °C 区间多了一个快速的质量损失阶段。这一阶段归因于 DPG-Mt 中 DPG 分子的热裂解, 使其逐步转化为易挥发的 CO₂、CO 和水蒸气, 从而引起测试样品质量的快速下降^[21]。由于测试样品的质量为 10.0 mg, 据此推测, 插入 1.0DPG-Mt、2.0DPG-Mt 和 3.0DPG-Mt 夹层及吸附在其表面的 DPG 质量分别约为 2.36、2.55 mg 和 2.68 mg, 说明

随着 DPG 含量的增加, DPG-Mt 夹层与其表面吸附的 DPG 量增大。同时, 随着 DPG 含量的增加, 其物理吸附水脱水速率和有机物的裂解速率逐渐降低。而且 DPG 被嵌入到 Mt 夹层时得到其片材结构的阻隔, 极大地提高了 DPG 的热裂解温度(高于游离的 DPG 热裂解温度)^[31]。据此可以推断, DPG 嵌入 DPG-Mt 夹层的方式是物理插层, 其通过可能的分子间氢键作用吸附于硅酸盐片层的夹层间。以上分析结果表明, 当 DPG 的添加量为 2.0CEC 时, 即可实现对 Mt 高效的有机改性。为此, 选择 2.0DPG-Mt 作为研究对象探究其对 IBU 的吸附特性、释药性能以及细胞相容性。

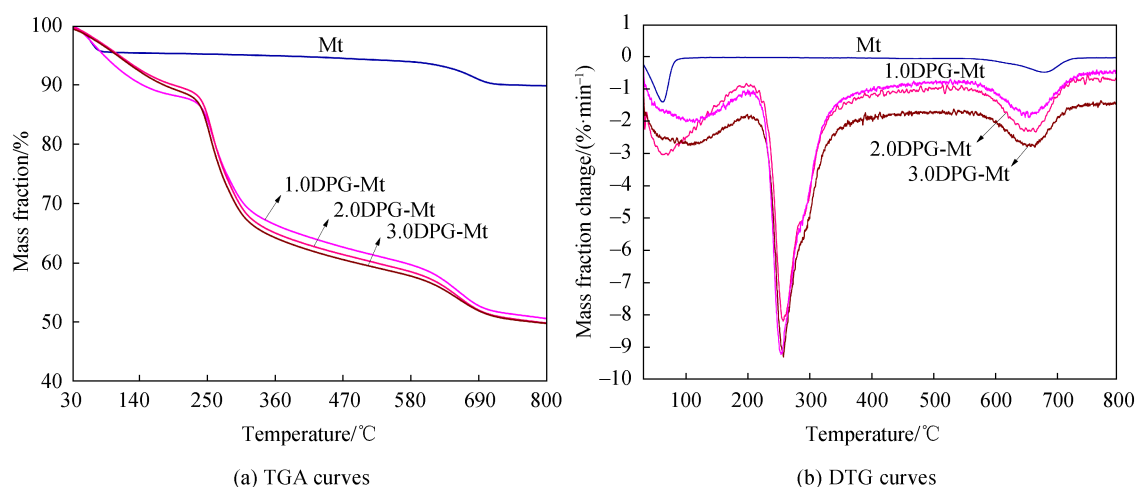


图 8 Mt、1.0DPG-Mt、2.0DPG-Mt 和 3.0DPG-Mt 的 TGA 曲线和 DTG 曲线
Fig. 8 TGA curves and DTG curves of Mt, 1.0DPG-Mt, 2.0DPG-Mt and 3.0DPG-Mt

表 1 Mt、1.0DPG-Mt、2.0DPG-Mt 和 3.0DPG-Mt 的最大热裂解温度($T_{\max}$)和失重率数据

Table 1 Maximum thermal decomposition temperature ($T_{\max}$) and weight loss rate of Mt, 1.0DPG-Mt, 2.0DPG-Mt and 3.0DPG-Mt

Sample No.	First stage		Second stage		Third stage	
	$T_{\max}/^{\circ}\text{C}$	Mass loss rate/%	$T_{\max}/^{\circ}\text{C}$	Mass loss rate/%	$T_{\max}/^{\circ}\text{C}$	Mass loss rate/%
Mt	62	4.82			680	3.86
1.0DPG-Mt	62	9.49	259	23.58	658	6.65
2.0DPG-Mt	102	9.97	259	25.53	660	8.65
3.0DPG-Mt	1092	10.92	252	26.75	655	8.78

2.4 DPG-Mt 的拉曼光谱与 BET 比表面积

图 9a 为 Mt、DPG-Mt 和 DPG 在 1200~400 cm^{-1} 范围的拉曼光谱。原料 Mt 的拉曼光谱特征信号峰在 785、710 cm^{-1} 和 430 cm^{-1} 处, 它们分别归属为—AlOH(八面体弯曲变形振动)、—SiO₄(四面体对称弯曲变形振动)和—OH(水合层间阳离子的振动)^[32], 而 DPG-Mt 在 1128、1074、920、543 cm^{-1}

和 437 cm^{-1} 处出现了—CH₃、—CH₂—的不对称伸缩振动峰^[33], 它与 DPG-Mt 在 1200~400 cm^{-1} 范围内出现的特征信号峰一致。根据以上拉曼光谱分析结果可推测非离子 DPG 与 DPG-Mt 没有产生化学键合作用, 而是通过物理作用(如氢键、静电作用)成功插入 DPG-Mt 夹层间^[34], 这可以验证上述 XRD 分析结果。

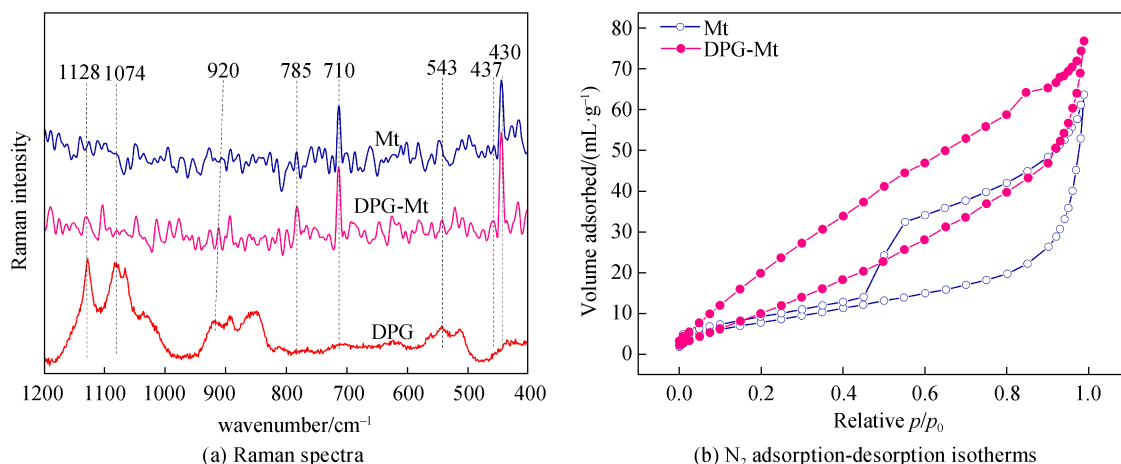


图9 Mt、2.0DPG-Mt 和 DPG 的拉曼光谱及 Mt 和 2.0DPG-Mt 的氮气吸附-脱附等温线
Fig. 9 Raman spectra of Mt, 2.0DPG-Mt and DPG; N₂ adsorption-desorption isotherms of Mt and 2.0DPG-Mt

图9b为Mt和DPG-Mt的氮气吸附-脱附等温线。根据国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC), 的分类标准^[35], 氮气吸附-脱附等温线由原料Mt的IV型转变为产物DPG-Mt的II型, 这2种类型等温线分别指示Mt的介孔材料特征和DPG-Mt的大孔材料特征。依据多分子层吸附理论建立的BET方程^[36], 可以计算出Mt和DPG-Mt的比表面积、孔隙体积和平均介孔大小。研究结果表明, 在机械球磨作用力下Na-Mt的BET比表面积由62.6 m²/g增大至72.0 m²/g, 这可能与球磨改性过程对Mt大颗粒片材的粉碎作用有关^[15]。但是DPG在DPG-Mt层间的吸附和插层, 一定程度上阻塞了孔径, 造成其孔体积和平均孔径分别从0.337 mL/g和4.61 nm下降至0.245 mL/g和2.15 nm, 这与Wang等^[37]报道的非离子表面活性剂改性蒙脱石结果一致。而且DPG的插层破坏了原料Mt的层状结构, 这不仅改善了Mt的强极性, 而且提高了其对疏水性药物分子的亲和力^[4]。

2.5 DPG-Mt的胶体界面活性

图10为Mt和DPG-Mt的粒径和Zeta电位分布以及界面张力。如图10a所示, 原料Mt的粒度分布较宽, 它包含3个分割的区间, 其平均粒径大小为984.0 nm[多相分布系数(PDI)=0.34], 这归因于Mt颗粒的团聚性和片层结构的大小^[15]。经过有机改性后, DPG-Mt粒径显著下降, 粒径分布变窄, 其平均粒径大小为605.0 nm (PDI=0.31)。以上结果表明, 球磨过程中的挤压、碰撞和摩擦, 对大颗粒的Mt起到一定的粉碎作用^[24], DPG的插层有效地降低了颗粒间的团聚, 使DPG-Mt的粒径更加均一, 这与上述SEM测试结果吻合。此外, 从图10b可以看出, 原料Mt带负电性, 其Zeta电位值

为-39.7 mV, 这是由于Mt存在晶格缺陷和同晶置换效应而使其晶层带负电性^[38]。但是在机械球磨作用下, DPG的插层改性使原料Mt的Zeta电位值由-39.7 mV升高至-22.5 mV, 说明非离子表面活性剂的球磨插层改性过程中发生了电位屏蔽效应, 使Mt所带电荷量下降。该结果表明DPG的吸附和插层, 不仅阻止了DPG-Mt颗粒间的团聚, 而且降低了其颗粒表面的带电性。最后, 通过界面张力测试来考察有机改性后DPG-Mt的表面活性。从图10c可以看到, Mt的水悬浮液在25℃条件下的界面张力(IFT)为70.75×10⁻³ N·m⁻¹略低于25℃条件下水的IFT(72.75×10⁻³ N·m⁻¹), 证实了其强极性。但是, 有机改性后的DPG-Mt水悬浮液的IFT显著地降低为41.12×10⁻³ N·m⁻¹。这是由于DPG吸附和插层在DPG-Mt的夹层空间, 而层间DPG的十二烷基链具有疏水性, 致使DPG-Mt的亲水性减弱, 赋予其较好的界面活性, 使其能够易混和分散于生物基质中^[18]。

2.6 DPG-Mt对IBU的吸附性能

图11a为Mt和DPG-Mt对疏水性IBU的吸附等温线。通过分析可见, 平衡吸附量(Q_e)随吸附平衡浓度(C_e)的升高呈现递增趋势。在相同 C_e 条件下, DPG-Mt对IBU的 Q_e 显著高于原料Mt, 表明有机改性显著提升了DPG-Mt对疏水性药物的吸附性能^[15]。根据Giles分类体系, Mt与DPG-Mt均呈现L型吸附等温线, 说明二者与IBU间存在中等强度亲和力, 且溶剂分子与吸附位点间无显著竞争吸附关系^[30]。进一步采用Langmuir与Freundlich等温模型分别预测黏土材料的单层及多层吸附容量。如图11b与图11c所示, 2种模型对Mt及DPG-Mt的吸附等温线均呈现良好拟合度, 模型参数详见表2。Langmuir

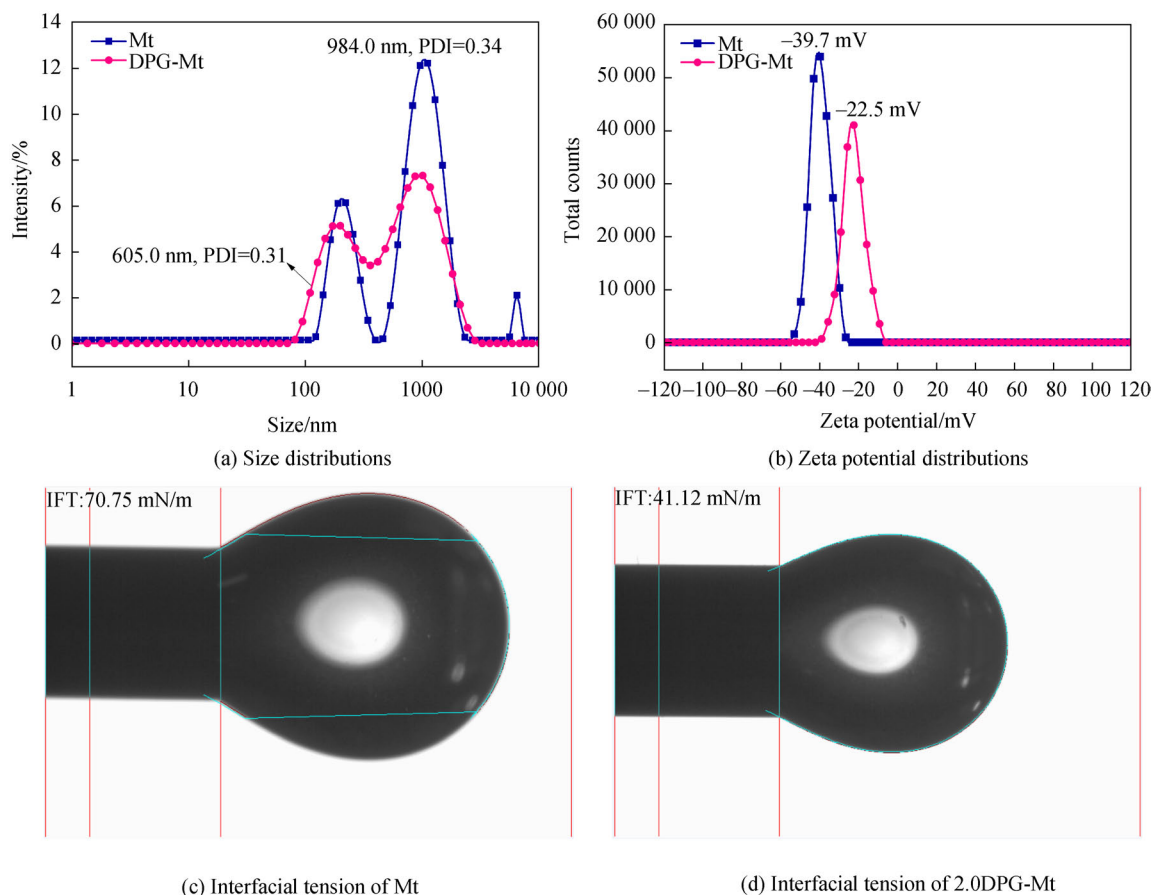


图 10 Mt 和 2.0DPG-Mt 的粒径分布和 Zeta 电位分布与悬滴法测定 Mt 和 2.0DPG-Mt 的界面张力(IFT)

Fig. 10 Size distributions and Zeta potential distributions of Mt and 2.0DPG-Mt; Interfacial tension (IFT) of Mt and 2.0DPG-Mt measured through hanging drop method

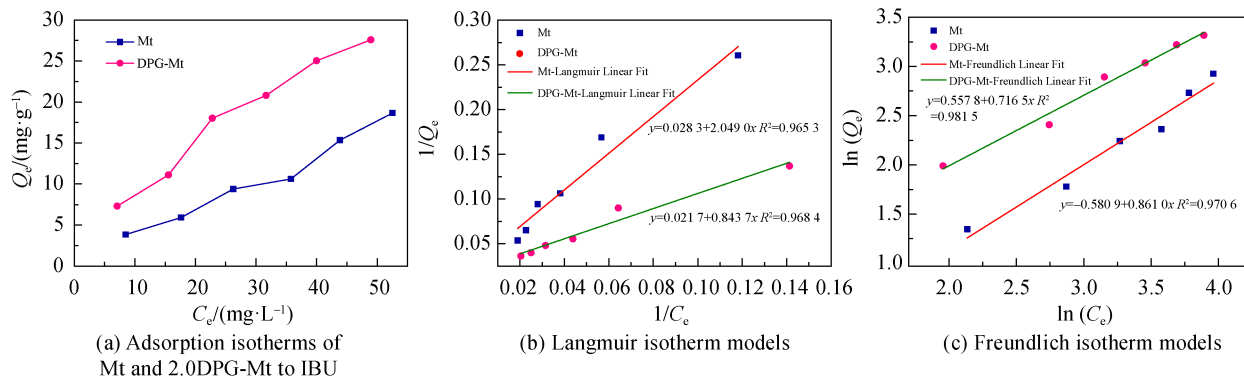


图 11 Mt 和 2.0DPG-Mt 对 IBU 的吸附等温线、Langmuir 等温模型拟合曲线和 Freundlich 等温模型拟合曲线

Fig. 11 Adsorption isotherms of Mt and 2.0DPG-Mt to IBU, Langmuir isotherm model fitting curves and Freundlich isotherm model fitting curves

表 2 IBU 在 Mt 和 2.0DPG-Mt 上吸附的 Langmuir 和 Freundlich 等温模型拟合参数

Table 2 Fitting parameters of Langmuir and Freundlich isotherm models for adsorption of IBU onto Mt and 2.0DPG-Mt

Sample No.	Langmuir isotherm models			Freundlich isotherm models		
	$Q_m/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	$K_L/(\text{L} \cdot \text{mg}^{-1})$	R^2	$K_F/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	n	R^2
Na-Mt	35.336	1.381×10^{-2}	0.965 3	0.559	1.161	0.970 6
DPG-Mt	46.083	2.572×10^{-2}	0.968 4	1.747	1.396	0.981 5

Q_m is the saturated adsorption amount. K_L is the Langmuir adsorption equilibrium constant. R^2 is the correlation coefficient. K_F is the Freundlich adsorption constant. n is the unitless linearity parameter.

等温模型中, 吸附平衡常数 K_L 反映吸附剂对吸附质的亲和力。DPG-Mt 的 $K_L(2.572 \times 10^{-2} \text{ L/mg})$ 值显著高于 Mt, 表明其具有更强的 IBU 吸附能力^[4], 这可能是吸附于 DPG-Mt 夹层的 DPG 形成的疏水微畴结构增强了其对 IBU 的吸附(图 6)。Freundlich 等温模型中, 吸附容量常数 K_F 与线性参数 n 值越大, 表征吸附性能越好^[39]。DPG-Mt 的 K_F 与 n 值均高于 Mt, 进一步验证其在相同温度条件下的吸附优势, 该结论与 Langmuir 模型拟合结果一致。值得注意的是, DPG-Mt 的饱和吸附量(Q_m)由 Mt 的 35.336 mg/g 增长至 46.083 mg/g, 显著高于 Rafati 等^[40]报道的功能化纳米黏土(33.65 mg/g)和 Martín 等^[41]报道的改性蒙脱石(3.197 mg/g), 证明 DPG-Mt 在 IBU 吸附性能方面具有明显竞争优势, 可作为抗炎性 IBU 药物制剂的理想载体材料。

参数 R^2 代表模型的拟合程度。对比 2 个吸附等温模型的 R^2 值可知, Freundlich 吸附等温模型拟合程度略高于 Langmuir 模型, 说明 IBU 分子在 Mt 和 DPG-Mt 上的吸附在单层吸附和多层吸附状态之间。这是因为非极性的 IBU 对 Mt 和 DPG-Mt 的亲和力有限, 但一旦黏土表面被这些非极性有机分子覆盖, 其他有机分子就更容易被吸附。在 Barreca

等^[42]的研究工作中, 海藻酸盐凝胶珠中的蒙脱石也表现出对多氯联苯的类似吸附行为。

2.7 DPG-Mt 的体外释药行为

图 12a 为载药 Mt 和 DPG-Mt 在 37 °C、pH=7.4 PBS 中的 IBU 体外累积释放曲线。从图 12a 中可以看到, 与市售游离 IBU 相比, Mt 和 DPG-Mt 对 IBU 展现出明显的缓释效果, 它们能够在 480 min 内持续释放药物, 且释放的 IBU 药剂量分别相当于总剂量的 87% 和 76%, 这得益于黏土矿物优异的吸附性能与载药能力。相比于 Mt, DPG-Mt 在相同时间内展现出更佳的缓释性能, 这主要归因于 DPG-Mt 夹层的 DPG 形成的疏水微畴结构增强了其对 IBU 的负载, 从而有效地延缓了药物的释放(图 6)。IBU 作为常用控释制剂的模型药物, 其半衰期受药物剂型、给药剂量、给药途径等因素的影响。一般来说, IBU 片剂的半衰期约为 2 h, 而 IBU 胶囊的半衰期可延长至 5~8 h^[43]。然而, DPG-Mt 对 IBU 具有较高的饱和吸附量, 因此可通过提高载药量使药物浓度维持在有效治疗范围内, 同时借助药物控释特性延长药物作用时间以提升疗效^[44]。在实际应用中, 延长药物释放时间和理想的控释效果有利于提高抗炎药物的生物利用度^[45]。

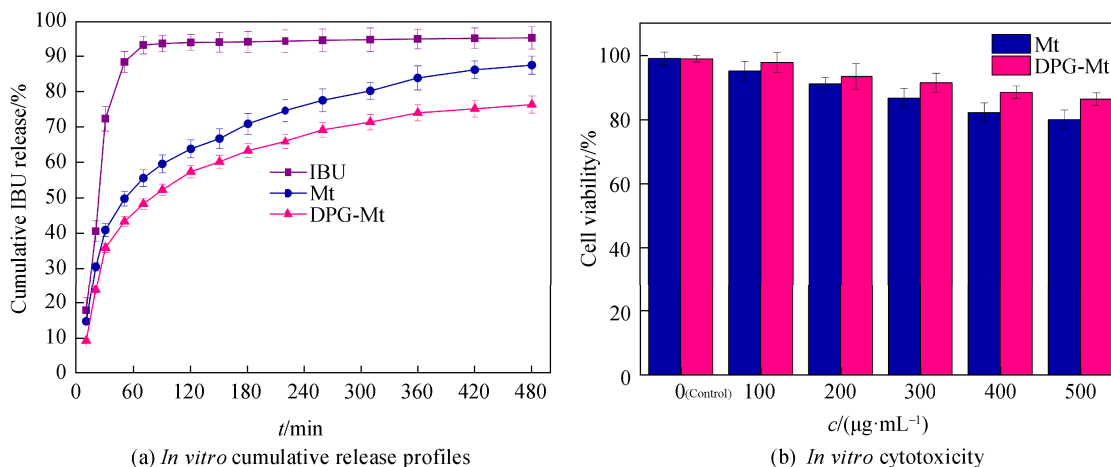


图 12 游离 IBU、负载 IBU 的 Mt 和 2.0DPG-Mt 在 37 °C pH=7.4 PBS 中的体外累积释放曲线; 不同浓度的 Mt 和 2.0DPG-Mt 对 MC3T3-E1 细胞培养 48 h 后的体外细胞毒性

Fig. 12 In vitro cumulative release profiles of free IBU, IBU-loaded Mt and 2.0DPG-Mt in pH=7.4 PBS at 37 °C; In vitro cytotoxicity of Mt and 2.0DPG-Mt at different concentrations on MC3T3-E1 cells after 48 h of culture

2.8 DPG-Mt 的体外细胞毒性

图 12b 为不同浓度的 Mt 和 DPG-Mt 对 MC3T3-E1 细胞培养 48 h 后的体外细胞毒性。与空白对照组相比, MC3T3-E1 细胞在 Mt 和 DPG-Mt 上均表现出较好的细胞活性。尽管随着浓度的增加, 2 种材料表面 MC3T3-E1 细胞的存活率略有下降, 但其细

胞存活率始终维持在 80% 以上。值得注意的是, DPG-Mt 上的细胞活性优于原料 Mt。该结果表明, DPG-Mt 具有较低的细胞毒性。这间接证实了通过绿色的 DPG 对 Mt 进行有机改性可以赋予 DPG-Mt 良好的生物相容性^[45]。虽然 Mt 所含的 Si 和 Al 元素具有潜在细胞毒性, 但作为应用最广泛的黏土矿

物之一, Mt 凭借其低毒特性, 良好的生物相容性、溶胀性能及控释行为等优势, 已在医药领域获得广泛应用^[15, 46]。基于 DPG-Mt 的较高药物吸附性、良好缓释性能及优异细胞相容性, 该材料在生物制药领域展现出潜在的应用价值。

3 结论

1) 以安全而稳定的 DPG 作为改性剂, 通过湿法球磨法成功制备了 DPG-Mt。湿法球磨过程对 Mt 起到了挤压、碰撞和摩擦作用, 使 DPG-Mt 粒径变小、比表面积增大、胶体界面活性增强。

2) DPG 对 Mt 的有机改性方式是物理插层, 即在机械作用力的辅助下, DPG 以物理嵌入的方式插入了 Mt 的夹层间, 不仅增大了其层间距, 提高了层间 DPG 的热稳定性, 而且有效地改变了 Mt 的强极性, 增强了其与疏水性 IBU 药物的亲和力, 使其对 IBU 的饱和吸附量从 35.336 mg/g 增长至 46.083 mg/g。

3) 由于 DPG-Mt 对疏水性 IBU 较好的吸附性能, DPG-Mt 展现了良好的缓释性能。而且 DPG 的插层改性可以赋予 DPG-Mt 良好的细胞相容性, 使其可作为一种疏水性抗炎药物制剂应用于生物医学领域。

参考文献:

- ARRUDA I E S, DE OLIVEIRA J H P, DE LIMA DAMASCENO B P G, et al. Trends in the use of montmorillonite as a delivery system for active substances[J]. *J Nanopart Res*, 2023, 25(7): 144.
- YAGHMAEIYAN N, MIRZAEI M, DELGHAHI R. Montmorillonite clay: Introduction and evaluation of its applications in different organic syntheses as catalyst: A review[J]. *Results Chem*, 2022, 4: 100549.
- BELLO M L, JUNIOR A M, FREITAS C A, et al. Development of novel montmorillonite-based sustained release system for oral bromopride delivery[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 175: 106222.
- YAN H Q, ZHANG P, CHEN X Q, et al. Preparation and characterization of octyl phenyl polyoxyethylene ether modified organo-montmorillonite for ibuprofen controlled release[J]. *Appl Clay Sci*, 2020, 189: 105519.
- GAO H, XING X P, CHU Y T, et al. Modification of sodium montmorillonite by two quaternary ammonium surfactants with different chain lengths: Preparation, characterization and adsorption of acetaminophen[J]. *J Mol Struct*, 2025, 1326: 141149.
- BELLO M L, JUNIOR A M, VIEIRA B A, et al. Sodium montmorillonite/amine-containing drugs complexes: New insights on intercalated drugs arrangement into layered carrier material[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121110.
- JAYRAJSINH S, SHANKAR G, AGRAWAL Y K, et al. Montmorillonite nanoclay as a multifaceted drug-delivery carrier: A review[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2017, 39: 200–209.
- FUNES I G A, PERALTA M E, PETTINARI G R, et al. Facile modification of montmorillonite by intercalation and grafting: The study of the binding mechanisms of a quaternary alkylammonium surfactant[J]. *Appl Clay Sci*, 2020, 195: 105738.
- LUO W H, OUYANG J P, ANTWEI P, et al. Microwave/ultrasound-assisted modification of montmorillonite by conventional and gemini alkyl quaternary ammonium salts for adsorption of chromate and phenol: Structure-function relationship[J]. *Sci Total Environ*, 2019, 655: 1104–1112.
- HE H P, MA L Y, ZHU J X, et al. Synthesis of organoclays: A critical review and some unresolved issues[J]. *Appl Clay Sci*, 2014, 100: 22–28.
- ZHU J X, ZHANG P, QING Y H, et al. Novel intercalation mechanism of zwitterionic surfactant modified montmorillonites[J]. *Appl Clay Sci*, 2017, 141: 265–271.
- PARFITT R L, GREENLAND D J. The adsorption of poly(ethylene glycols) on clay minerals[J]. *Clay Miner*, 1970, 8(3): 305–315.
- SARIER N, ONDER E. Organic modification of montmorillonite with low molecular weight polyethylene glycols and its use in polyurethane nanocomposite foams[J]. *Thermochim Acta*, 2010, 510(1–2): 113–121.
- FU M, ZHANG Z P, WU L M, et al. Investigation on the co-modification process of montmorillonite by anionic and cationic surfactants[J]. *Appl Clay Sci*, 2016, 132: 694–701.
- YAN H Q, CHEN X Q, BAO C L, et al. Synthesis and assessment of CTAB and NPE modified organo-montmorillonite for the fabrication of organo-montmorillonite/alginate based hydrophobic pharmaceutical controlled-release formulation[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 191: 110983.
- ALASSMY Y A, SEBAKHY K O, PICCHIONI F, et al. Novel non-ionic surfactants synthesised through the reaction of CO₂ with long alkyl chain epoxides[J]. *J CO₂ Util*, 2021, 50: 101577.
- STUBBS S, YOUSAF S, KHAN I. A review on the synthesis of bio-based surfactants using green chemistry principles[J]. *DARU J Pharm Sci*, 2022, 30(2): 407–426.
- MOHAMAD SHAHRIPODDIN N S, SALIM N, AHMAD N. Influence of alkyl polyglucoside on physicochemical characteristics and *in vitro* studies of ibuprofen-loaded nanoemulsion formulations[J]. *Colloid Polym Sci*, 2021, 299(10): 1631–1642.
- YAN H Q, CHEN X Q, FENG M X, et al. Entrapment of bacterial cellulose nanocrystals stabilized Pickering emulsions droplets in alginate beads for hydrophobic drug delivery[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 177: 112–120.
- NAKSURIYA O, SHI Y, VAN NOSTRUM C F, et al. HPMA-based polymeric micelles for curcumin solubilization and inhibition of cancer cell growth[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 94: 501–512.
- CHEN X Q, WANG H C, SUN X Y, et al. Chemical characterization and biological properties of titania/hydroxyapatite-promoted biomimetic alginate-chitosan-gelatin composite hydrogels[J]. *Ceram Int*, 2023, 49(15): 25744–25756.
- SUN Z M, PARK Y, ZHENG S L, et al. XRD, TEM, and thermal analysis of Arizona Ca-montmorillonites modified with didodecyltrimethylammonium bromide[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2013, 408: 75–81.
- CHEVILLARD A, ANGELLIER-COUSSY H, GUILLARD V, et al. Controlling pesticide release *via* structuring agropolymer and nanoclays based materials[J]. *J Hazard Mater*, 2012, 205: 32–39.
- RAMADAN A R, ESAWI A M K, ABDEL GAWAD A. Effect of ball milling on the structure of Na⁺-montmorillonite and organo-montmorillonite (Cloisite 30B)[J]. *Appl Clay Sci*, 2010, 47(3/4): 196–202.
- ZHUANG G Z, ZHANG Z P, GUO J S, et al. A new ball milling method to produce organo-montmorillonite from anionic and nonionic surfactants[J]. *Appl Clay Sci*, 2015, 104: 18–26.

- [26] SHUAI C J, YANG W J, FENG P, et al. Accelerated degradation of HAP/PLLA bone scaffold by PGA blending facilitates bioactivity and osteoconductivity[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(2): 490–502.
- [27] AGHA M A, MASOUD A A, MADANI A A, et al. Clarify the relationship between the land surface temperature and clay minerals using Landsat temporal data, spectral, and XRD data: A case study from some clay Quarries southwest Al-Alamin City, Egypt[J]. *Kuwait J Sci*, 2025, 52(2): 100371.
- [28] GALIMBERTI M, COOMBS M, CIPOLLETTI V, et al. Delaminated and intercalated organically modified montmorillonite in poly(1, 4-*cis*-isoprene) matrix. Indications of counterintuitive dynamic-mechanical behavior[J]. *Appl Clay Sci*, 2014, 97: 8–16.
- [29] CHEN J J, LU J Z, JIANG S Y, et al. The effect of modifier adding sequence on physical-chemical property and adsorption ability of Inorganic-Organic Montmorillonite (IOMMT)[J]. *J Environ Chem Eng*, 2023, 11(3): 110115.
- [30] BU Y N, CHEN X Q, WU T, et al. Fabrication of nonionic surfactant modified montmorillonite for alginate/organo-montmorillonite composite fibers based hydrophobic pharmaceutical formulations[J]. *Appl Clay Sci*, 2025, 275: 107867.
- [31] BERTUOLI P T, PIAZZA D, SCIENZA L C, et al. Preparation and characterization of montmorillonite modified with 3-aminopropyltriethoxysilane[J]. *Appl Clay Sci*, 2014, 87: 46–51.
- [32] ORLANDO A, FRANCESCHINI F, MUSCAS C, et al. A comprehensive review on Raman spectroscopy applications[J]. *Chemosensors*, 2021, 9(9): 262.
- [33] SAGITOVA E A, DONFACK P, PROKHOROV K A, et al. Raman spectroscopic characterization of the interlayer structure of Na⁺-montmorillonite clay modified by ditetradecyl dimethyl ammonium bromide[J]. *J Phys Chem B*, 2009, 113(21): 7482–7490.
- [34] CAILLETAUD J, DE BLEYE C, DUMONT E, et al. Critical review of surface-enhanced Raman spectroscopy applications in the pharmaceutical field[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 147: 458–472.
- [35] BI F K, WEI J F, GAO B, et al. New insight into the antagonism mechanism between binary VOCs during their degradation over Pd/ZrO₂ catalysts[J]. *ACS EST Eng*, 2024, 4(6): 1346–1355.
- [36] SING K S W. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity (Recommendations 1984)[J]. *Pure Appl Chem*, 1985, 57(4): 603–619.
- [37] WANG G F, LIAN C, XI Y F, et al. Evaluation of nonionic surfactant modified montmorillonite as mycotoxins adsorbent for aflatoxin B1 and Zearalenone[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2018, 518: 48–56.
- [38] FRANÇA D B, OLIVEIRA L S, NUNES FILHO F G, et al. The versatility of montmorillonite in water remediation using adsorption: Current studies and challenges in drug removal[J]. *J Environ Chem Eng*, 2022, 10(2): 107341.
- [39] KONG X S, FENG S X, ZHANG X, et al. Effects of bile salts and divalent cations on the adsorption of norfloxacin by agricultural soils[J]. *J Environ Sci*, 2014, 26(4): 846–854.
- [40] RAFATI L, EHRAMPOUSH M H, RAFATI A A, et al. Removal of ibuprofen from aqueous solution by functionalized strong nano-clay composite adsorbent: Kinetic and equilibrium isotherm studies[J]. *Int J Environ Sci Technol*, 2018, 15(3): 513–524.
- [41] MARTÍN J, DEL MAR ORTA M, MEDINA-CARRASCO S, et al. Evaluation of a modified mica and montmorillonite for the adsorption of ibuprofen from aqueous media[J]. *Appl Clay Sci*, 2019, 171: 29–37.
- [42] BARRECA S, ORECCHIO S, PACE A. The effect of montmorillonite clay in alginate gel beads for polychlorinated biphenyl adsorption: Isothermal and kinetic studies[J]. *Appl Clay Sci*, 2014, 99: 220–228.
- [43] LIU Z W, WANG H C, BU Y N, et al. Fabrication of self-assembled micelles based on amphiphilic oxidized sodium alginate grafted oleoamine derivatives *via* Schiff base reduction amination reaction for delivery of hydrophobic food active ingredients[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 257: 128653.
- [44] DEPAN D, KUMAR A P, SINGH R P. Cell proliferation and controlled drug release studies of nanohybrids based on chitosan-g-lactic acid and montmorillonite[J]. *Acta Biomater*, 2009, 5(1): 93–100.
- [45] WU T, BU Y N, CHEN X Q, et al. Dodecyl glycoside intercalated organo-montmorillonite as the excipient for the development of alginate/organo-montmorillonite composite hydrogel beads based oral formulations for hydrophobic drug delivery[J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2025, 709: 136154.
- [46] DUMITRU M V, SANDU T, CIURLICĂ A L, et al. Organically modified montmorillonite as pH versatile carriers for delivery of 5-aminosalicylic acid[J]. *Appl Clay Sci*, 2022, 218: 106415.

作者贡献声明:

步亚楠: 撰写初稿、分析/综合数据并推导结论

陈秀琼: 调查研究

范吉吉: 绘制图表

黄诗雨: 数据管理

颜慧琼: 论文构思、设计研究方法/实验方案/模型算法、监督指导、审阅与修订

林 强: 项目管理、监督指导

Enhanced Adsorption and Controlled Release Performance for Ibuprofen by Dodecyl Glucoside-Intercalated Montmorillonite

BU Yanan^{1,2,3}, CHEN Xiuqiong^{1,2,3}, FAN Jiji^{2,3}, HUANG Shiyu^{2,3}, YAN Huiqiong^{1,2,3}, LIN Qiang^{1,2,3}

(1. Key Laboratory of Tropical Medicinal Resource Chemistry of Ministry of Education and Key Laboratory of Tropical Medicinal Plant Chemistry of Hainan Province, Hainan Normal University, Haikou 571158, China; 2. Key Laboratory of Water Pollution Treatment and Resource Reuse of Hainan Province, Haikou 571158, China; 3. Key Laboratory of Natural Polymer Functional Material of Haikou City, Haikou 571158, China)

Extended Abstract

Introduction Montmorillonite (Mt) has been extensively applied in drug delivery systems owing to its high cation exchange capacity, large specific surface area, and biocompatibility. However, its strong hydrophilicity and interlayer water molecules

significantly restrict the efficient loading of hydrophobic drugs (e.g., ibuprofen (IBU)). Organic modification using surfactants can enhance Mt's hydrophobicity, where cationic types dominate as mainstream modifiers due to their efficient ion-exchange characteristics, capable of expanding interlayer spacing and optimizing drug compatibility. Nevertheless, anionic surfactants rely on anion-dipole interaction adsorption, while nonionic surfactants, despite advantages in low toxicity and biodegradability, exhibit inferior binding efficiency with limited research on related drug carriers. Recently, green nonionic alkyl polyglucosides have attracted considerable attention for their environmental friendliness, superior interfacial activity, and biosafety. This study employed dodecyl glucoside (DPG) to fabricate DPG-Mt composite carriers through wet ball-milling intercalation modification. It systematically investigated the intercalation mechanisms between nonionic surfactants and Mt, along with drug-loading performance and release behaviors, aiming to overcome limitations of conventional ionic modifiers and elucidate the efficiency-enhancing principles of nonionic modification in drug delivery systems. This research not only provides novel strategies for developing safe and stable Mt-based drug delivery systems but also advances technological innovation in green pharmaceuticals, demonstrating significant theoretical and practical implications.

Method This study employed green and safe nonionic DPG to prepare a safe and biocompatible DPG-Mt based pharmaceutical formulation through intercalation modification of natural Mt using a wet ball-milling technique. The synthesized DPG-Mt was systematically characterized for its morphology, crystal structure, functional groups, thermal stability, and colloidal properties using scanning electron microscopy (SEM), transmission electron microscopy (TEM), X-ray diffraction (XRD), Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), Raman spectroscopy (RS), thermogravimetric analysis (TGA), BET surface area analysis, and Malvern laser particle size analysis. By investigating the effects of various DPG content on the structure and properties of DPG-Mt, the mechanistic role of DPG in modifying Mt was elucidated, and the adsorption capacity of DPG-Mt for the anti-inflammatory drug, IBU was evaluated. Finally, simulated drug release experiments were conducted to examine the IBU release behavior from drug-loaded DPG-Mt, while cytotoxicity assays were performed to assess its biocompatibility, thereby validating its potential for biomedical applications.

Results and discussion The characterization results of DPG-Mt revealed that the wet ball-milling process did not disrupt or exfoliate the layered structure of Mt. Instead, under the compressive, impact, and frictional forces of mechanical ball-milling, the particle size of Mt was significantly reduced. DPG overcame the weak electrostatic forces, van der Waals interactions, and hydrogen bonding between stacked Mt layers, adsorbing and intercalating into its interlayer spaces, thereby expanding the interlayer spacing of DPG-Mt. Specifically, the interlayer spacings of 1.0DPG-Mt, 2.0DPG-Mt, and 3.0DPG-Mt increased to 1.47 nm ($2\theta = 6.0^\circ$), 1.55 nm ($2\theta = 5.7^\circ$), and 1.52 nm ($2\theta = 5.8^\circ$), respectively. Raman spectroscopy and BET surface area analysis demonstrated that nonionic DPG did not form chemical bonds with DPG-Mt but was physically intercalated into the interlayers via hydrogen bonding and electrostatic interactions. The BET surface area of Na-Mt increased from 62.6 m²/g to 72.0 m²/g under mechanical ball-milling, likely due to the fragmentation of large Mt particles during the modification process. However, the adsorption and intercalation of DPG into DPG-Mt partially obstructed pore channels, leading to a reduction in pore volume and average pore size from 0.337 mL/g and 4.61 nm to 0.245 mL/g and 2.15 nm, respectively.

Concurrently, after organic modification, the particle size of DPG-Mt decreased from 984.0 nm (PDI = 0.34) to 605.0 nm (PDI = 0.31), while its zeta potential increased from -39.7 mV to -22.5 mV. These results indicated that the adsorption and intercalation of DPG not only inhibited particle aggregation but also reduced surface charge density. Furthermore, the interfacial tension (IFT) of the DPG-Mt aqueous suspension significantly decreased from $72.75 \times 10^{-3} \text{ N}\cdot\text{m}^{-1}$ to $41.12 \times 10^{-3} \text{ N}\cdot\text{m}^{-1}$ after modification. This phenomenon can be attributed to the hydrophobic dodecyl chains of intercalated DPG, which weakened the hydrophilicity of DPG-Mt and enhanced its interfacial activity. Adsorption experiments to IBU demonstrated that organic modification increased the saturated adsorption capacity (Q_m) of Mt for IBU from 35.336 mg/g to 46.083 mg/g, with IBU adsorption on DPG-Mt favoring a multilayer mechanism. In vitro drug release and cytotoxicity analyses revealed that both Mt and DPG-Mt exhibited sustained release of IBU over 480 min. Notably, the biocompatible DPG-modified Mt (DPG-Mt) displayed superior biocompatibility, underscoring the synergistic benefits of organic modification in optimizing drug delivery performance while maintaining biosafety.

Conclusions The wet ball-milling process exerted compressive, impact, and frictional forces on Mt, leading to reduced particle size, increased specific surface area, and enhanced colloidal interfacial activity of DPG-Mt. The organic modification of Mt by DPG occurred via physical intercalation, where DPG was physically embedded into the interlayer spaces of Mt under mechanical forces. This not only expanded the interlayer spacing and improved the thermal stability of the intercalated DPG but also effectively altered the strong polarity of Mt, thereby enhancing its affinity for the hydrophobic IBU. Consequently, the saturated adsorption capacity of Mt for IBU increased from 35.336 mg/g to 46.083 mg/g. Owing to the superior adsorption performance of DPG-Mt to IBU, DPG-Mt exhibited sustained drug release over 480 min, demonstrating favorable sustained-release performance, with the released IBU amounting to 76% of the total dosage. Cytotoxicity tests further confirmed that the organic modification of Mt with DPG conferred excellent cytocompatibility to DPG-Mt. Given its high drug adsorption capacity, excellent sustained-release properties, and outstanding cytocompatibility, DPG-Mt demonstrates significant potential as a hydrophobic anti-inflammatory drug formulation for biomedical applications.

Keywords montmorillonite; organic modification; dodecyl glycoside; mechanical ball milling technology; drug adsorption; ibuprofen