

多孔材料ZIF-8的制备及其对布洛芬的载药性能

孙瑞华 杨卓凡 张芮博 江奇 卢晓英 廖海

Preparation of the porous ZIF-8 and the behaviors of loading ibuprofen

SUN Ruihua, YANG Zhuofan, ZHANG RuiBo, JIANG Qi, LU Xiaoying, LIAO Hai

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20240319.003>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

ZIF-8/丙烯酸十四-十六酯共聚物和PB/丙烯酸十四-十六酯共聚物形状稳定相变材料的制备与性能

Fabrication and characterization of shape-stabilized phase change materials of ZIF-8/P(tetradecyl acrylate-co-hexadecyl acrylate) and prussian blue/ (tetradecyl acrylate-co-hexadecyl acrylate)

复合材料学报. 2021, 38(11): 3896-3903 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20210113.001>

镧系金属有机骨架/聚酰亚胺复合材料的制备及其性能

Preparation and properties of lanthanide metal-organic frameworks/polyimide composites

复合材料学报. 2018, 35(11): 2927-2934 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20180126.002>

ZIF-8-SiO₂的制备及其对U(VI)的吸附

ZIF-8-SiO₂ and adsorption on U(VI)

复合材料学报. 2021, 38(9): 3064-3072 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20201207.001>

基于金属-有机骨架的锂离子电池硅负极的研究进展

Progress of silicon-based anode for lithium-ion batteries with metal-organic frameworks

复合材料学报. 2021, 38(1): 45-54 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20200921.005>

基于金属有机框架的光子晶体制备与应用研究进展

Research progress in the preparation and application of photonic crystals based on metal-organic framework

复合材料学报. 2021, 38(10): 3162-3170 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20210531.003>

电化学法原位合成Zn/Co-ZIF材料及电容性能

Electrochemical synthesis of Zn/Co-ZIF material and capacitive properties

复合材料学报. 2021, 38(5): 1543-1550 <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20200831.001>



扫码关注微信公众号，获得更多资讯信息

DOI: 10.13801/j.cnki.fhclxb.20240319.003

多孔材料 ZIF-8 的制备及其对布洛芬的载药性能



分享本文

孙瑞华¹, 杨卓凡³, 张芮博¹, 江奇³, 卢晓英^{*2}, 廖海^{*1}

(1. 西南交通大学生命科学与工程学院, 成都 610031; 2. 西南交通大学医学院(生物医学工程研究院), 成都 610031;

3. 磁浮技术与磁浮列车教育部重点实验室, 成都 610031)

摘要: 难溶性药物的低溶解度, 严重限制了其口服生物利用度。对此, 结合金属-有机框架 (MOFs) 材料具有疏水性和高比表面积的特点, 以溶液共沉淀法制备了 MOF 多孔材料 ZIF-8 作为载药基底。通过改变 Zn^{2+} 与 2-甲基咪唑 (2-methylimidazole) 的摩尔比, 进而对 ZIF-8 的比表面积及孔径分布进行调控, 然后对难溶性药物布洛芬 (IBP) 的负载性能进行研究。研究结果表明: 当 Zn^{2+} 与 2-甲基咪唑的摩尔比为 1 : 8 时, 材料 ZIF-8(8) 具有最大的比表面积和孔体积, 分别为 $1\,187\text{ m}^2/\text{g}$ 和 $1.183\text{ cm}^3/\text{g}$, 其对难溶性药物布洛芬的负载量高达 21.8%。且药物载体复合材料 IBP-ZIF-8(8) 表现出良好的体外溶出度, 在 pH 为 2.5 和 7.4 的磷酸缓冲溶液中, 其累积溶出度均为 98% 左右。ZIF-8(8) 处理的小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 (Mouse mononuclear macrophages cells, RAW246.7) 存活率均高达 94% 以上, 表现出良好的生物安全性。

关键词: 有机-金属框架物; ZIF-8; 布洛芬; 难溶性药物; 口服生物利用度

中图分类号: R318.08; TB332 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3851(2024)12-6760-08

Preparation of the porous ZIF-8 and the behaviors of loading ibuprofen

SUN Ruihua¹, YANG Zhuofan³, ZHANG Ruibo¹, JIANG Qi³, LU Xiaoying^{*2}, LIAO Hai^{*1}

(1. School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China; 2. School of Medicine (Institute of Biomedical Engineering), Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China; 3. Key Laboratory of Magnetic Suspension Technology and Maglev Vehicle (Ministry of Education), Chengdu 610031, China)

Abstract: Oral bioavailability of poorly soluble drugs is severely limited due to their low solubility. In recent years, metal-organic frameworks (MOFs) materials have attracted much attention because of their hydrophobicity and high specific surface area. In this paper, the porous ZIF-8, one of MOF family materials, were prepared by solution co-precipitation method. The specific surface area and pore size distribution of ZIF-8 were optimized by changing the molar ratio of Zn^{2+} to 2-methylimidazole. In addition, ZIF-8 were used as the carrier for ibuprofen (IBP), a poorly soluble drug, and its loading performance was studied in detail. The results showed that when the molar ratio of Zn^{2+} to 2-methylimidazole was 1 : 8, ZIF-8(8) had the largest specific surface area ($1\,187\text{ m}^2/\text{g}$) and pore volume ($1.183\text{ cm}^3/\text{g}$). And the loading capacity of ZIF-8(8) on IBP was as high as 21.8%. The drug carrier composite (IBP-ZIF-8(8)) showed a well dissolution rate in vitro, and its cumulative dissolution rate was about 98% in phosphate buffer solution with pH of 2.5 and 7.4. The survival rate of RAW246.7 cells treated with IBP-ZIF-8(8) was over 94%, demonstrating satisfied biosafety. ZIF-8(8) with excellent specific surface area, pore volume, good loaded-IBP per-

收稿日期: 2024-01-17; 修回日期: 2024-02-18; 录用日期: 2024-03-01; 网络首发时间: 2024-03-20 13:04:55

网络首发地址: <https://doi.org/10.13801/j.cnki.fhclxb.20240319.003>

基金项目: 国家自然科学基金 (51602266); 四川省重点研发项目 (2021YFG2016); 中央引导地方科技发展资金面上项目 (2021ZYD0066); 成都市技术创新研发项目 (2022-YF05-00320-SN); 大学生创新创业训练计划 (SRTP2023187)
National Natural Science Foundation of China (51602266); Key R&D Project of Sichuan Province (2021YFG2016); Top-level Project of Central-Guided Local Science and Technology Development Funds (2021ZYD0066); Chengdu Technological Innovation Research and Development Project (2022-YF05-00320-SN); Innovation and Entrepreneurship Training Program for College Students (SRTP2023187)

通信作者: 卢晓英, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为生物材料方向 E-mail: luxy2005@swjtu.cn;

廖海, 博士, 副教授, 博士生导师, 研究方向为植物基因方向 E-mail: ddliahohai@swjtu.cn

引用格式: 孙瑞华, 杨卓凡, 张芮博, 等. 多孔材料 ZIF-8 的制备及其对布洛芬的载药性能 [J]. 复合材料学报, 2024, 41(12): 6760-6767.

SUN Ruihua, YANG Zhuofan, ZHANG Ruibo, et al. Preparation of the porous ZIF-8 and the behaviors of loading ibuprofen[J]. Acta Materiae Compositae Sinica, 2024, 41(12): 6760-6767(in Chinese).

formance and biosafety has great potential applications in drug controlled-release system.

Keywords: metal-organic frameworks; ZIF-8; ibuprofen; poorly soluble drugs; oral bioavailability

难溶性药物具有较差的溶解度，使得其口服生物利用度较低^[1-2]，治疗效果不理想，且有些难溶性药物还具有一定的胃肠道反应，这些都严重限制了此类药物的应用^[3-5]。提高难溶性药物的溶解度，不仅可以有效地改善其口服生物利用度，同时还能避免为达到药效而大剂量服用所带来的副反应^[6-8]。目前，提高难溶性药物口服生物利用度的主要途径有纳米化^[9]、成盐^[10]、胶束^[11]、固体分散体^[12]、环糊精包覆^[13]等。

金属有机框架 (Metal-organic frameworks, MOFs) 材料是一类由过渡金属离子与有机配体通过自组装形成的晶体多孔材料，具有大的比表面积、高的孔隙率和数量众多的可调孔道等特性^[14-16]，使得其为药物的高密度负载提供了可能。同时，其孔道所具有的限域效应使得药物难以以结晶的形式存在，而以无定形的形式存在于孔道内，这能增大药物的溶解度^[17]。在众多的金属有机框架材料中，ZIF-8 还具有疏水性、孔隙率高、热稳定性和生物相容性良好、易被人体降解^[18-19]等优点，是优良的药物载体材料。

布洛芬 (Ibuprofen, IBP) 作为一种非甾体抗炎药，为非选择性环氧酶抑制剂，可用于消炎、止痛及解热^[20-21]。作为典型的难溶性药物，其口服利用率较低，同时还具有胃肠道刺激^[22-23]等副作用。因此，利用 ZIF-8 材料的优异特点，以其作为载药基底，对难溶性药物进行负载，能有效地改善难溶性药物的口服生物利用度。且相对于传统的载体材料，ZIF-8 对 pH 敏感，在弱酸环境下能快速解体，使得药物能以较快的速率释放出来，以满足一些特殊的治疗需求。同时，其解体所释放的 Zn²⁺不仅是人体所必需的微量元素之一，而且对胃肠道的溃疡起到一定的愈合作用^[24]，能减轻布洛芬的副作用。本文以 ZIF-8 所具有的优异特性为切入点，成功将布洛芬负载于 ZIF-8 中，显著地提高了药物的溶出速率。且细胞毒性试验表明，所制备的 ZIF-8 具有良好的生物安全性。

1 实验材料及方法

1.1 原材料

实验使用试剂如表 1 所示。

表 1 实验过程中使用的试剂

Table 1 Reagents used during the experiment

Name of reagents	Purity	Source
Zinc nitrate hydrate	AR	Kelong Chemical Reagent Co., Ltd.
Ethanol	AR	Kelong Chemical Reagent Co., Ltd.
2-methylimidazole	AR	Zhenri Chemical Co., Ltd.
Ibuprofen (IBP)	AR	Solarbio Science & Technology Co., Ltd.
Phosphate solution	AR	Pricella Biotechnology Co., Ltd.

1.2 ZIF-8 的制备

称取 595 mg Zn(NO₃)₂·6H₂O，加入 20 mL 乙醇，搅拌，使固体充分溶解，记作 A 液。称取 659 mg 2-甲基咪唑，加入 20 mL 乙醇，搅拌，使固体充分溶解，记作 B 液。在搅拌情况下将 A 液缓慢滴入 B 液中，继续搅拌 30 min 后，静止 12 h。将反应后的溶液离心，乙醇洗涤 3 次，收集白色沉淀，80℃ 真空干燥。得到的产物命名为 ZIF-8 (4)，即金属离子与有机配体的摩尔比为 1：4。改变 2-甲基咪唑的用量，使得金属离子与有机配体的摩尔比为 1：8 和 1：12，实验流程和上述的一致，得到材料命名为 ZIF-8 (8) 和 ZIF-8 (12) (表 2)。

表 2 不同材料的名称

Table 2 Names of different materials

M ²⁺ _{Zn} /M _{C₄H₆N₂}	Name of ZIF-8	Load IBP
1：4	ZIF-8 (4)	IBP-ZIF-8 (4)
1：8	ZIF-8 (8)	IBP-ZIF-8 (8)
1：12	ZIF-8 (12)	IBP-ZIF-8 (12)

Note: C₄H₆N₂ is the chemical formula of dimethylimidazole.

1.3 标准曲线的绘制

称取 20 mg 布洛芬原料药，以乙醇作为溶剂，使用 100 mL 的容量瓶，经配制、稀释，得到浓度为 20 μg/mL 的布洛芬乙醇溶液。重复以上操作，使用 pH 分别为 2.5 和 7.4 的磷酸缓冲溶液作为溶剂，得到浓度相同的布洛芬磷酸缓冲溶液。用紫外分光光度计 (赛默飞 Multiskan Sky High A51119500C, 美国) 测试上述溶液的吸光度，在波长范围为 200~400 nm 进行全波扫描，以确定布洛芬的最佳测试波长。

称取 25 mg 布洛芬原料药，以乙醇作为溶剂，使用 100 mL 的容量瓶，经多次配制、稀释，得到一系列的溶度梯度。同样方法制得其他溶剂的不同浓度梯度布洛芬溶液。用紫外分光光度计检测

溶液在波长为 222 nm 下的吸光度，建立标准曲线。

1.4 药物负载

称取制备好的 ZIF-8 (4), ZIF-8 (8) 和 ZIF-8 (12) 各 20 mg, 分别置于容积为 50 mL 的密闭储存瓶中, 加入 40 mL 的无水乙醇, 搅拌。再称取 40 mg 的布洛芬原料药 3 份, 分别加入到密闭储存瓶中, 磁力搅拌 24 h, 让药物充分进行装载。装载完成, 对混合溶液进行离心, 得到沉淀, 真空干燥, 温度设定为 60℃。得到的产物分别记为 IBP-ZIF-8 (4)、IBP-ZIF-8 (8) 和 IBP-ZIF-8 (12)。

1.5 载药量计算

称取一定量的药物载体复合物 IBP-ZIF-8 (4)、IBP-ZIF-8 (8) 和 IBP-ZIF-8 (12), 分别置于密闭储存瓶中, 加入 100 mL 乙醇, 超声 40 min 后, 静置, 取上清液 10 mL, 并用 0.22 μm 聚醚砜注射器滤头过滤, 取中段滤液。用紫外分光光度计 (UV-1800PC, 上海美普达仪器有限公司) 检测滤液在 222 nm 波长下的吸光度, 根据上述的标准曲线和公式 (1) 计算液体中布洛芬的浓度及药物的负载量。

$$N = \frac{m_a}{m_b} \times 100\% \tag{1}$$

式中: N 为载药量; m_a 为药物载体中布洛芬的质量; m_b 为药物载体的总质量。

1.6 药物体外溶出实验

为模拟人体正常 pH 和酸性条件下的 IBP-ZIF-8 (8) 的体外释放行为, 取 2 份一定量的 IBP-ZIF-8 (8), 置于透析袋中, 分别加模拟人体正常 pH=7.4 和酸性 pH=2.5 磷酸缓冲溶液 4 mL, 将透析袋两端夹住, 浸泡在 100 mL 对应的磷酸缓冲溶液中, 缓慢磁力搅拌, 间隔固定的时间吸取 5 mL 透析袋外的溶液, 用于检测其吸光度, 并及时添加 5 mL 相应缓冲溶液于透析袋外, 波长设定 222 nm, 记录数据, 计算累积溶出率。

1.7 细胞毒性

为评价所制备 ZIF-8 (8) 材料的生物相容性, 采用小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 (Mouse mononuclear macrophages cells, RAW246.7) 作为受试细胞, 利用 CCK8 法评估材料的细胞毒性。将细胞悬液置于 96 孔板中, 保证孔中的细胞个数约为 5×10^3 个, 接种量为 100 μL, 随后置于含 5% 二氧化碳培养箱中孵育 24 h。使用移液枪吸去旧的培养基, 加入含有 ZIF-8 (8) 材料的完全培养基 (浓度分别为 0 μg/mL、20 μg/mL、40 μg/mL、

60 μg/mL、80 μg/mL、100 μg/mL) 100 μL, 继续孵育 24 h 后, 除去旧的培养基, 分别于孔中加入 100 μL 的浓度为 10% 的 CCK8 完全培养基, 继续在培养箱中孵育 0.5~2 h。使用酶标仪测定 450 nm 处的吸光度, 结合公式 (2) 计算细胞的存活率。

$$L = \frac{OD_a - OD_b}{OD_c - OD_b} \times 100\% \tag{2}$$

式中: L 为细胞存活率; OD_a 为加药组吸光度值, OD_b 为空白吸光度值, OD_c 为 0 加药组吸光度值。

2 结果与讨论

2.1 材料表征

图 1(a) 为所得材料的 XRD 图谱。如图所示, 3 种材料均表现出 ZIF-8 的特征衍射峰。在衍射角为 7.4°、10.4°、12.7°、14.7°、16.4°和 18.0°处所展现出的尖锐且清晰的衍射峰, 分别对应着 ZIF-8

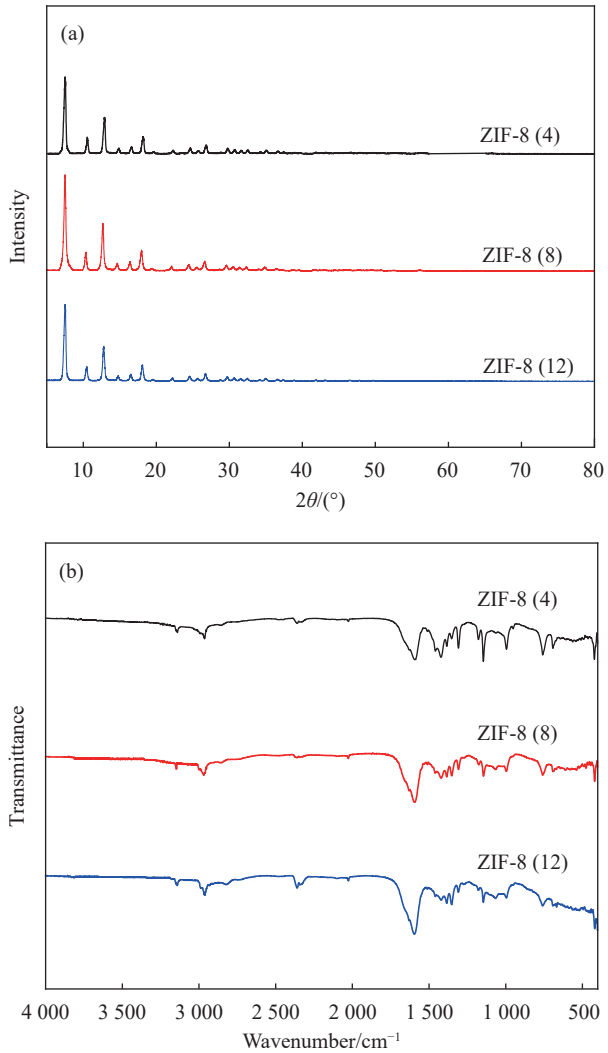


图 1 不同 ZIF-8 材料的 XRD 衍射图 (a) 和红外图谱 (b)

Fig. 1 XRD patterns (a) and FTIR spectras (b) of ZIF-8 materials

的 (111)、(220)、(311)、(222)、(400)、(422)、(511) 和 (440) 晶面^[25], 无其他杂峰, 说明了 3 种材料均为纯相 ZIF-8 材料。图 1(b) 为几种材料的红外光谱, 光谱中出现的吸收峰是由于化合物中化学键的伸缩振动所致, 其中 $3\,143\text{ cm}^{-1}$ 和 $2\,927\text{ cm}^{-1}$ 处的吸收峰对应咪唑骨架及甲基中的 C—H 键, $1\,578\text{ cm}^{-1}$ 对应咪唑骨架的 C=N 键, 而 $1\,145\text{ cm}^{-1}$ 和 996 cm^{-1} 对应 C—N 键, 对于 421 cm^{-1} 处的吸收峰则是 Zn—N 键。以上吸收峰表示的结果与

XRD 的结果相一致, 说明了成功合成了 ZIF-8 材料。

图 2 为所得材料的 SEM 图像。从图中可以看出, 合成的 ZIF-8 材料均为菱形十二面体, 其中, 材料 ZIF-8 (4) 的粒径最大, 约为 $2\sim3\text{ }\mu\text{m}$, 且粒径差异较大, 有部分团聚的现象。材料 ZIF-8 (8) 的粒径更为均一, 颗粒分布均匀, 约为 $1.5\text{ }\mu\text{m}$ 。材料 ZIF-8 (12) 的粒径更小, 大多数颗粒的粒径在 $1\text{ }\mu\text{m}$ 左右, 但是部分颗粒的结构有些轻微的塌陷。

图 3 为所得材料的氮气吸脱附数据。由图 3(a)

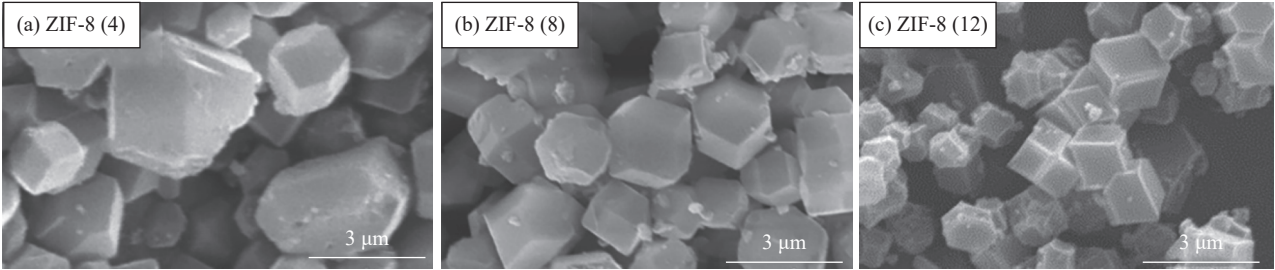


图 2 不同 ZIF-8 材料的 SEM 图像
Fig. 2 SEM images of ZIF-8 materials

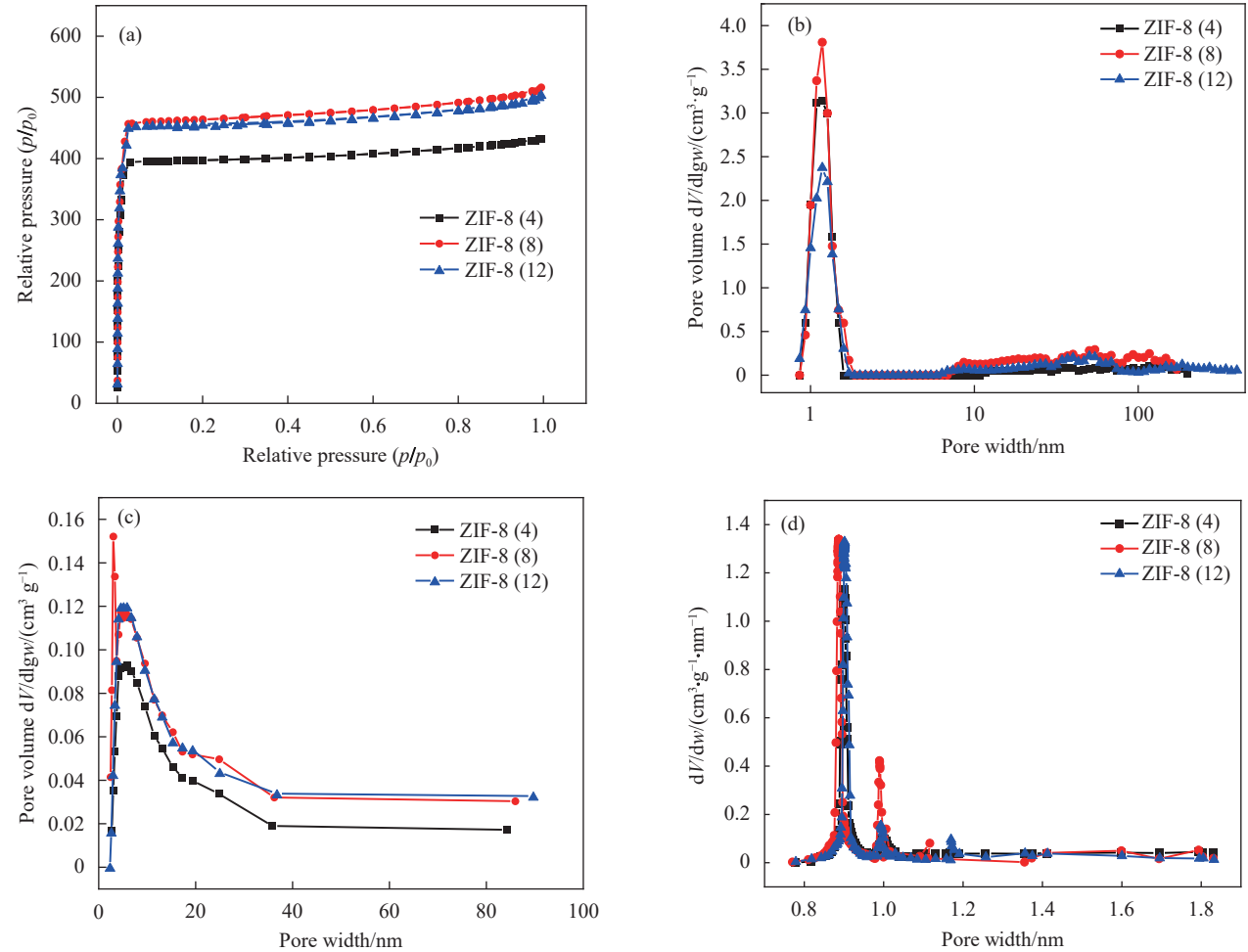


图 3 不同 ZIF-8 材料的 N_2 吸脱附曲线 (a)、DFT 孔径曲线 (b)、BJH 孔径曲线 (c) 和 HK 孔径曲线 (d)

Fig. 3 N_2 adsorption and desorption curves (a), DFT pore size curves (b), BJH pore size curves (c), and HK pore size curves (d) of ZIF-8 materials

可知，所得材料都表现出明显的 I 型等温吸脱附曲线，说明材料中均含有大量微孔结构。根据 BET 理论计算，3 种材料的比表面积分别为 872 m²/g、1 187 m²/g 和 1 078 m²/g，其中材料 ZIF-8 (8) 具有最大的比表面积。图 3(b)~3(d) 分别为所得材料的 DFT、BJH 和 HK 孔径分布曲线，由图可知，3 种材料的微孔孔径相差不大，均在 0.9 nm 左右。其中，材料 ZIF-8 (8) 还有部分微孔孔径为 1.0 nm 左右，且该材料的孔径分布最为明显。由表 3 可知，材料 ZIF-8 (8) 不仅具有最大的表面积，还拥有最大的孔体积，其介孔体积和微孔体积分别为 0.305 cm³/g 和 0.878 cm³/g。

表 3 不同 ZIF-8 材料的比表面积和孔径参数

Table 3 Specific surface area and pore size parameters of ZIF-8 materials			
Sample	$S_{BET}/$ (m ² ·g ⁻¹)	$V_{mesopore}/$ (cm ³ ·g ⁻¹)	$V_{micropore}/$ (cm ³ ·g ⁻¹)
ZIF-8 (4)	872.033	0.199	0.615
ZIF-8 (8)	1 186.919	0.305	0.878
ZIF-8 (12)	1 078.442	0.221	0.668

Notes: S_{BET} —Specific surface area; $V_{mesopore}$ —Mesopore volume; $V_{micropore}$ —Micropore volume.

分别以乙醇、pH 为 7.4 和 2.5 的磷酸缓冲溶液为溶剂，配制成一系列浓度梯度的布洛芬溶液，检测溶液在波长 222 nm 处的紫外吸收。分别以浓度和吸光值为横纵坐标，进行线性回归，得到标准曲线。如图 4 所示，在乙醇、pH 为 7.4 和 2.5 的磷酸缓冲溶液中，对应的线性方程分别为 $y_1=0.0184x-0.041$ ($R^2=0.9993$)， $y_2=0.043x+0.089$ ($R^2=$

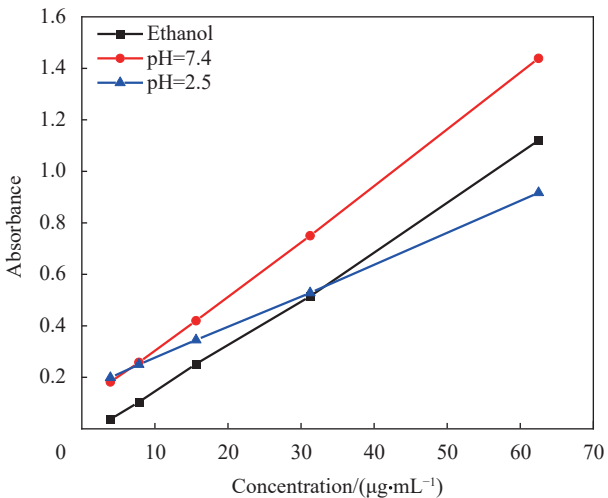


图 4 布洛芬在乙醇溶剂和不同 pH 下的标准曲线
Fig. 4 Standard curves of ibuprofen in ethanol solvent and at different pH values

0.9997), $y_3=0.0153x+0.1523$ ($R^2=0.9999$)。结果表明，在不同溶剂中，一定的浓度范围内布洛芬的浓度和吸光值呈良好的线性关系。与此同时将上述标准曲线结合公式 (1) 计算不同 ZIF-8 的载药量。

2.2 载药性能

图 5 为几种不同溶剂的布洛芬溶液在波长范围为 200~400 nm 的扫描光谱，由图可知，药物均在波长 222 nm 处有最大吸收值，说明溶剂对最大吸收波长没有影响，因此选择 222 nm 作为检测波长。

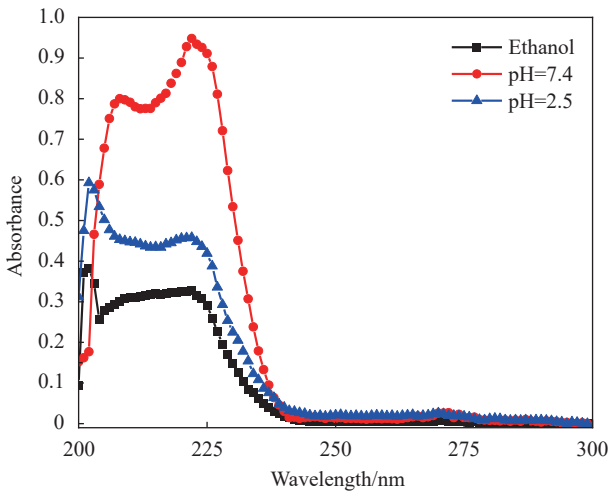


图 5 布洛芬在乙醇溶剂和不同 pH 下的紫外吸收光谱
Fig. 5 UV absorption spectra of ibuprofen in ethanol solvent and at different pH values

由表 4 可知，3 种材料均负载了一定的药物，载药量分别为 11.9%、21.8%、18.2%，其中材料 ZIF-8 (8) 的载药量最高，这归因于其具有最大的比表面积和最大的孔体积，数量众多的孔道为布洛芬负载提供了更多的空间。同时，材料的微孔范围分布更广，数量众多的孔容和布洛芬药物分子相匹配，使得药物与载体的结合力更大。

表 4 不同 ZIF-8 材料对布洛芬的载药量

Table 4 Loading capacity of ZIF-8 material for ibuprofen		
Sample	Solvent	Drug loading/%
ZIF-8 (4)	Ethanol	11.9
ZIF-8 (8)	Ethanol	21.8
ZIF-8 (12)	Ethanol	18.2

图 6(a) 为布洛芬原料药与药物载体复合物的 XRD 衍射图谱，从图中可以看出布洛芬在衍射角为 15°~40°范围内出现了众多形状尖锐的衍射峰，这是布洛芬的特征峰，说明了布洛芬具有较高的结晶度。但是，在药物载体复合物中这些尖锐的

衍射峰并未显现出来, 说明了布洛芬以无定形的状态均匀负载于载体材料中。图 6(b) 为 ZIF-8 (8)、IBP-ZIF-8 (8) 和 IBP 的热重曲线, 由图可知, 布洛芬具有一个明显的失重过程, 从 240℃ 左右开始分解, 当温度达到 380℃ 时几乎完全分解。ZIF-8 (8) 有两个失重过程, 当温度在 260℃ 左右, 材料开始失重, 这是由于 ZIF-8 (8) 中多余的 2-甲基咪唑的挥发, 当温度达到 470℃ 左右, 材料又开始失重, 这是由于 ZIF-8 (8) 结构的分解所造成。对于 IBP-ZIF-8 (8), 其存在两个下降点, 分别为 250℃ 和 480℃ 左右, 和单独材料的分析结果一致。且 3 种材料的热重余量分别为 8.2%、30.6% 和 35.9%, 通过计算可得 IBP-ZIF-8 (8) 中布洛芬的负载量约为 21%, 与上述载药量结果相一致。

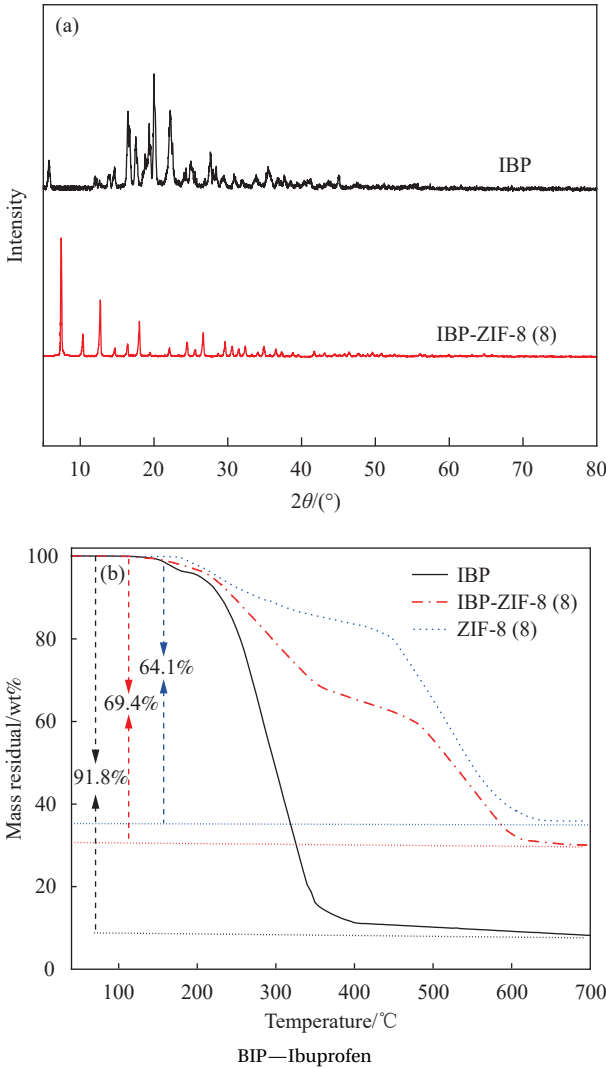


图 6 (a) IBP 与 IBP-ZIF-8(8) 的 XRD 衍射图谱;
(b) IBP、IBP-ZIF-8(8) 和 ZIF-8(8) 的 TG 图谱
Fig. 6 (a) XRD patterns of IBP and IBP-ZIF-8(8); (b) TG curves of IBP, IBP-ZIF-8(8) and ZIF-8(8)

2.3 释药性能

图 7 为 IBP-ZIF-8 (8) 材料分别在 pH=2.5 和 pH=7.4 的缓冲溶液中的溶出曲线。从图 7(a) 可以看出, 当 pH=2.5 时, 布洛芬的累积溶出度在 20 h 左右达到平衡, IBP-ZIF-8 (8) 中布洛芬的释放速率较快。从图 7(b) 可以看出, 当 pH=7.4 时, IBP-ZIF-8 (8) 中布洛芬的释放速率明显减慢, 累积溶出度在 102 h 左右达到平衡, 但两者的累积溶出度都为 98% 左右。因为 IBP-ZIF-8 (8) 对酸性敏感, 所以当 pH=2.5 时, ZIF-8 会被酸解, 进而加快了布洛芬的释放。

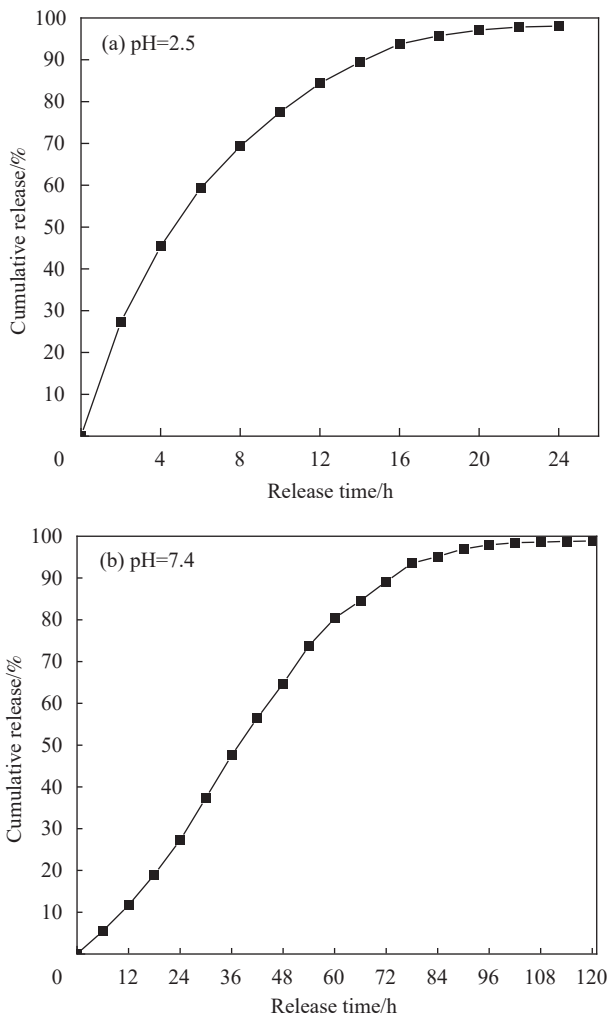


图 7 IBP-ZIF-8(8) 在不同 pH 下的溶出曲线
Fig. 7 Dissolution curves of IBP-ZIF-8(8) at different pH values

2.4 生物相容性

为验证材料 ZIF-8 (8) 的生物相容性, 将 ZIF-8 (8) 与小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 (Mouse mononuclear macrophages cells, RAW246.7) 共孵育 24 h, 通过 CCK8 法检测细胞存活率, 如图 8 所

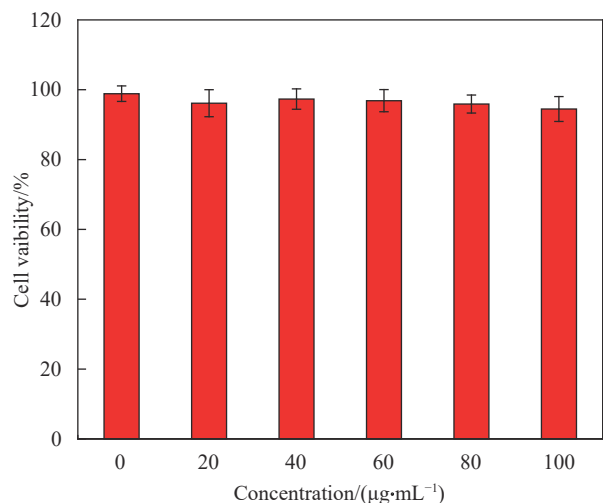


图8 RAW246.7细胞与ZIF-8(8)共培养24 h后的细胞存活率

Fig. 8 Survival rate of RAW246.7 cells co-cultured with ZIF-8(8) for 24 h

示。随着材料ZIF-8(8)浓度的增大,受试细胞的存活率并未发生显著变化,即使当ZIF-8(8)的浓度达到 $100\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,细胞存活率依然为 $(94.47\pm 3.56)\%$,与对照组无显著差别,说明该ZIF-8(8)的生物相容性良好。

3 结论

(1) 当 Zn^{2+} 与2-甲基咪唑的摩尔比为1:8时,所得ZIF-8(8)具有最大的比表面积和孔体积,分别为 $1187\text{ m}^2/\text{g}$ 和 $1.183\text{ cm}^3/\text{g}$ 。其微观形貌表现为规则的十二面体结构,分布均匀,粒径均一,约为 $1.5\mu\text{m}$ 。

(2) 材料ZIF-8(8)具有最高的载药量,为21.8%。且该药物载体复合材料布洛芬(IBP)-ZIF-8(8)在不同pH溶液中的体外溶出度良好,累积溶出度均在98%左右。同时,即使ZIF-8(8)的浓度达到 $100\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,细胞存活率依然高达94%以上,表现出了良好的生物相容性。

本文通过改变 Zn^{2+} 与2-甲基咪唑的摩尔比,制备出具有较大比表面积和孔体积药物载体ZIF-8(8),该材料对于提高难溶性药物的生物利用度具有重要的应用价值。

参考文献:

[1] BAGHEL S, CATHCART H, OREILLY N J. Polymeric amorphous solid dispersions: A review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of biopharmaceutical classification system class II drugs[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 105(9): 2527-2544.

[2] GRUET P, MAINCENT P, BERTHELOT X, et al. Bovine mastitis and intramammary drug delivery: Review and perspectives[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, 50(3): 245-259.

[3] LOFTSSON T, BREWSTER M E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: Basic science and product development[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2010, 62(11): 1607-1621.

[4] KAWABATA Y, WADA K, NAKATANI M, et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 420(1): 1-10.

[5] KESISOGLOU F, PANMAI S, WU Y H. Nanosizing-oral formulation development and biopharmaceutical evaluation[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007, 59(7): 631-644.

[6] SHI X J, SONG S J, DING Z J, et al. Improving the solubility, dissolution, and bioavailability of ibrutinib by preparing it in a coamorphous state with saccharin[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 108(9): 3020-3028.

[7] SANCHES B M A, FERREIRA E I. Is prodrug design an approach to increase water solubility?[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2019, 568: 118498.

[8] VIYHANI K, JANNIN V, POUTON C W, et al. Colloidal aspects of dispersion and digestion of self-dispersing lipid-based formulations for poorly water-soluble drugs[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2019, 142: 16-34.

[9] SONG J, WANG Y C, SONG Y L, et al. Development and characterisation of ursolic acid nanocrystals without stabiliser having improved dissolution rate and in vitro anticancer activity[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2014, 15(1): 11-19.

[10] CHEN S, GAO Y, LOU X C, et al. Overcoming bioavailability challenges of dasabuvir and enabling a triple-combination direct-acting antiviral HCV regimen through a salt of very weak acid for oral delivery[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2022, 19(7): 2367-2379.

[11] 汤宇, 王瑛, 李朝兴. 新型含苯硼酸基团的两亲性共聚物微球的制备及其糖敏性能[J]. *高等学校化学学报*, 2007, 28(8): 1581-1585.

TANG Yu, WANG Zhen, LI Chaoxing. Preparation of a novel amphiphilic copolymer microspheres with phenylborate moieties and its glucose-sensitive properties[J]. *Chemical Journal of Chinese Universities*, 2007, 28(8): 1581-1585(in Chinese).

[12] OU L Q, ZENG Q Y, ZHAO G W, et al. Effects of different carrier materials and preparation methods on the stability of andrographolide solid dispersions[J]. *Chinese Trad-*

- tional Patent Medicine, 2021, 42(12): 3117-3122.
- [13] YANG Y S, LI Z, ZHANG K J, et al. Preparation of water-soluble altrenogest inclusion complex with beta-cyclodextrin derivatives and in vitro sustained-release test[J]. *Polymer*, 2022, 249: 124803.
- [14] YE Z Q, JIANG Y, LI L, et al. Rational design of MOF-based materials for next-generation rechargeable batteries[J]. *Nano-Micro Letters*, 2021, 13(1): 203.
- [15] DUMAN F D, MONACO A, FOULKES R, et al. Glycopolymer-functionalized MOF-808 nanoparticles as a cancer-targeted dual drug delivery system for carboplatin and floxuridine[J]. *ACS Applied Nano Materials*, 2022, 5(10): 13862-13873.
- [16] ZHANG X, PENG F, WANG D H. MOFs and MOF-derived materials for antibacterial application[J]. *Journal of Functional Biomaterials*, 2023, 13(4): 215.
- [17] 白杨, 吴宜凡, 卢洪燕, 等. 介孔二氧化硅和中空介孔二氧化硅载体用于提高难溶性药物溶出度的比较 [J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(4): 293-299.
- BAI Yang, WU Yifan, LU Hongyan, et al. Comparison of mesoporous silica and hollow mesoporous silica carriers for enhancing the dissolution of insoluble drugs[J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2019, 36(4): 293-299(in Chinese).
- [18] KIRCHON A, FENG L, DRAKE H F, et al. From fundamentals to applications: A toolbox for robust and multi-functional MOF materials[J]. *Chemical Society Reviews*, 2018, 47(23): 8611-8638.
- [19] MALEKI A, SHAHBAZI M A, ALINEZHAD V, et al. The progress and prospect of zeolitic imidazolate frameworks in cancer therapy, antibacterial activity, and biomineralization[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2020, 9(12): 2000248.
- [20] KHALAF S, SHOQEIR J H, LELARIO F, et al. TiO₂ and active coated glass photodegradation of ibuprofen[J]. *Catalysts*, 2020, 10(5): 560.
- [21] ZAPPATERRA F, TUPINI C, SUMMA D, et al. Xylitol as a hydrophilization moiety for a biocatalytically synthesized ibuprofen prodrug[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(4): 2026.
- [22] 周佳, 孙燕燕, 温美强, 等. 布洛芬口服纳米乳的制备及处方优化研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(10): 865-871.
- ZHOU Jia, SUN Yanyan, WEN Meiqiang, et al. Preparation and prescription optimization of ibuprofen oral nano-emulsion[J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2020, 37(10): 865-871(in Chinese).
- [23] ZHANG Y, ZHANG K, WANG Z, et al. Transcutol® P/Cremophor® EL/ethyl oleate-formulated microemulsion loaded into hyaluronic acid-based hydrogel for improved transdermal delivery and biosafety of ibuprofen[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21: 1-10.
- [24] HANNON B A, FAIRFIELD W D, ADAMS B, et al. Use and abuse of dietary supplements in persons with diabetes[J]. *Nutrition & Diabetes*, 2020, 10(1): 14.
- [25] ZHANG T, JIN X Y, OWENS G, et al. Remediation of malachite green in wastewater by ZIF-8@Fe/Ni nanoparticles based on adsorption and reduction[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2021, 594: 398-408.