

微球/温敏凝胶复合植入给药系统的释药特征及模型

蒋国强, 林莹, 孙佳丽, 丁富新

(清华大学化工系, 北京 100084)

摘要: 将载药微球分散在温敏凝胶中构成的复合埋植给药系统, 可实现长期稳定给药。以载有纳曲酮的乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)微球与甲基纤维素温敏凝胶构成的释药系统为例, 研究了药物在该系统中的释放动力学特征和模型。结果表明复合系统中的释药主要受药物在微球中的释放控制; 水凝胶改变了微球的存在环境, 增加了水的扩散阻力, 使药物扩散系数减小, 微球溶蚀速率降低, 达到最大溶蚀速率的时间推迟, 从而使释药速率降低并更加平稳。将上述影响引入微球释药模型, 建立了微球-凝胶系统释药模型, 模拟结果和实验数据吻合较好。通过调整微球材料的相对分子量和亲疏水性, 实现了纳曲酮超过 60 d 的恒速释放。

关键词: 药剂学; 埋植给药; 凝胶; 微球; 释药动力学

中图分类号: R 944; TQ314

文献标志码: A

文章编号: 2095-2783(2012)03-0224-6

Characterizing the drug release from the hydrogel drug delivery system incorporated with biodegradable microspheres

Jiang Guoqiang, Lin Ying, Sun Jiali, Ding Fuxin

(Department of Chemical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract: The injectable gelling drug delivery system incorporated with biodegradable microspheres has great potential in implanted drug delivery for long-term controlled drug release. We investigated drug release in vitro in a model system which was composed by naltrexone-loaded PLGA microspheres and thermosensitive hydrogel consisted of methylcellulose, polyethylene glycol, sodium citrate and sodium alginate. In the microspheres-hydrogel composite system, drug release was dominated by drug diffusion in microspheres. The hydrogel affected the porosity, erosion and degradation of the microspheres, which resulted in the smaller drug diffusion coefficient, lower erosion rate and prolonged period to reach the maximal erosion rate. Therefore, it reduced and stabilized the drug release rate. These impacts of hydrogel were presented in the drug release model based on drug release from biodegradable polymeric microspheres, and the developed model was well consistent with the experiment. The microspheres-hydrogel composite system realized the over 60-day steady release of naltrexone by optimizing the molecular weight and hydrophilicity of PLGA.

Key words: drug delivery; implant; hydrogel; microsphere; drug release

水凝胶作为一种生物相容性较好的材料, 在药物控释领域有广泛的应用。采用反向温敏水凝胶作为埋植给药的骨架, 可实现注射植入和长期释药, 具有广泛的应用价值^[1-2]。但水凝胶的孔隙较大, 含水量高,

因此药物在其中的释放速率一般较快。可降解微球作为另一种应用非常广泛的释药系统, 具有一定的控制药物释放的作用^[3-4]。但单独采用微球作为注射植入释药系统, 存在微球崩解和移位等问题。近年来, 很多

收稿日期: 2012-01-05

基金项目: 高等学校博士学科点专项科研基金资助项目(20070003052), 国家自然科学基金资助项目(20806043)

作者简介: 蒋国强(1977-), 男, 副教授, 主要研究方向: 药物传输系统, jianggq@tsinghua.edu.cn

学者将载药的可降解微球分散在凝胶中,形成微球/凝胶复合释药系统,对释药动力学特征有所改善。例如,管佳等^[5]将载有5-氟尿嘧啶的聚羟基丁酸酯微球分散在壳聚糖凝胶中,将药物释放周期延长至将近10个月;Lin等^[6]将溶菌酶的乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)微球分散在甲基纤维素凝胶中,构建的释药系统实现了30 d的恒速释放;Wang等^[7]将胰岛素微球分散在Pluronic(R)PF-127凝胶中,抑制了胰岛素突释;Lee等^[8]构建了PLGA微球/海藻酸盐凝胶复合系统,用于蛋白药物的控释,可通过调整PLGA微球的量来很好的改变释药速率。

药物在微球/凝胶复合系统的释放,经历了药物从微球释放到凝胶网络、在凝胶网络中扩散并释放出系统的过程,和单独的微球或凝胶的释药动力学特征均有所不同,关于这类系统释药动力学特征和模型的研究报道较少。笔者以PLGA微球/甲基纤维素-聚乙二醇-柠檬酸-海藻酸钠(MC-PEG-SC-SA)温敏性凝胶为例,研究了水难溶药物纳曲酮在微球/凝胶复合系统中的体外释放特征,对释药过程进行了模型计算和分析,并依据实验结果和释药模型对影响释药动力学的因素进行了分析。

1 实验部分

1.1 实验材料

甲基纤维素(MC, SM 400, Fluka);聚乙二醇(PEG, 相对分子量 11 000);二水合柠檬酸三钠(SC, 北京益利精细化学品有限公司),海藻酸钠(SA, 质量分数为2%的SA水溶液在25℃下的黏度为0.25 Pa·s, Sigma);PLGA、L-PLA及DL-PLA(山东济南岱罡生物科技有限公司),纳曲酮(NTX, 由盐酸纳曲酮制备,北京华素制药股份有限公司)。其他试剂为色谱纯或化学纯。

1.2 水溶胶制备^[6]

将0.4 g MC和0.2 g SA溶于12 mL 90℃热水,搅拌直至固体颗粒完全润湿并分散均匀,而后置于4℃冰箱中过夜,得到均匀透明溶液。上述溶液在搅拌状态下加入4 mL的0.4 mg/mL PEG水溶液以及2.8 mL的0.25 mg/mL SC水溶液,调节pH值到7.4,定容到20 mL,4℃搅拌12 h以上。

1.3 微球制备及其与凝胶的混合

采用乳化溶剂挥发法制备微球。油相为二氯甲烷和乙醇的混合溶液(体积比为5:1),水相为1 g/L 1%(W/V)的PVA溶液,形成O/W乳液后500 r/min搅拌5 h充分蒸发二氯甲烷,用0.45 μm的微孔滤膜抽滤收集微球,用去离子水洗涤后加入3 g/L(W/V)甘露醇作为冻干保护

剂冻干。上述方法制备的微球粒径为50~90 μm。

将上述制备的PLGA微球搅拌混悬在MC-PEG-SC-SA溶胶中(每mL溶胶混悬微球量为20 mg或50 mg),得到微球/溶胶复合材料。

1.4 体外释药实验

体外释药实验方法如下:在开口的5 mL小管中加入2 mL含有微球的水溶胶,置37℃成胶后,将小管置于一个装有40 mL PBS溶液(0.15 mol/L, pH 7.4)的大试管中,并采用不锈钢网将含有凝胶的小管固定在大试管底部(如图1)。大试管放置在37℃恒温水浴摇床中以100 r/min震荡。实验以同样条件下单独的微球(直接在PBS溶液中降解)作为对比。按设定的时间间隔,将释药液全部取出测定其中NTX含量,并更换新鲜释药液,保证漏槽条件。同时取出一定量凝胶,置室温待其融化为溶胶后,取出微球,测定PLGA的相对分子量。释放数据为6个平行样的算术平均值。

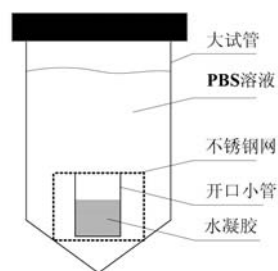


图1 体外降解实验装置

Fig. 1 Set-up for *in vitro* release test

PLGA相对分子量采用凝胶渗透色谱(GPC)测定,流动相和溶剂为四氢呋喃,材料质量浓度1 mg/mL,以标准相对分子量聚苯乙烯为标定,以重均相对分子量 M_w 为主要参考。NTX测定采用HPLC法,采用C₁₈色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为0.015 mol/L KH₂PO₄(pH 3)、色谱乙腈和色谱甲醇,体积比为86:14:10,流动速度0.9 mL/min,检测波长为215 nm。

2 模型的建立

2.1 药物释放过程分析

在微球/凝胶复合释药系统中,脂溶性药物NTX分散在微球基质中,而微球并不会从凝胶网络中的泄漏出来,除非凝胶网络发生崩解。释药周期一般设定在凝胶网络未崩解前,因此药物的释放过程一般为:药物首先从微球基质中扩散进入凝胶,通过凝胶网络内的孔隙进一步扩散到接收介质中。由于

水凝胶中的水分、孔隙率和孔隙大小远大于微球^[9]，水凝胶中药物的传质速率和药物从微球中的释放速率相比是很快的。因此，药物释放主要受微球控制。可降解微球中，扩散、聚合物降解与溶蚀共同影响药物的释放，而水凝胶的溶胀和溶蚀，改变了微球存在的环境以及微球的孔隙率和溶蚀、降解速率，从而影响释药速率^[10]。

2.2 药物释放模型

根据 2.1 节的分析，油溶性药物 NTX 在微球/凝胶复合系统中的释放，可由药物在分散型可降解聚合物骨架微球中的释放动力学方程来描述。在该方程中，引入凝胶对微球的扩散系数、溶蚀和降解相关的参数的影响来描述凝胶对释放的影响。

关于微球中药物释放，发展了各种经验、半经验及理论模型^[11-13]；笔者采用以扩散方程为基础的模型，根据 NTX 的分散状态，其在微球中的释放可用下面的方程来描述^[11]：

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 6 \left(\frac{Dt}{\pi r^2} \right)^{1/2} - \frac{3Dt}{r^2}, \quad (1)$$

式中， D 是扩散系数， r 是微球的直径。

聚合物降解对药物释放过程的影响，通常可以归结为药物的扩散系数随时间发生变化。PLGA 的降解过程用聚合物相对分子量变化来表征，且一般认为聚合物的断链过程符合一级动力学模型，因此有^[14]

$$M_w = M_{w0} \exp(-k_{\text{degr}} t), \quad (2)$$

式中， M_{w0} 是初始的相对分子量， k_{degr} 是降解速率系数。

定义药物的有效扩散系数 D_e ，认为 D_e 和聚合物相对分子量成反比，则

$$D_e = D_0 \exp(k_{\text{degr}} t). \quad (3)$$

PLGA 微球降解到一定程度后，就会由于溶蚀而发生质量流失，溶蚀过程会进一步促进药物的释放，Fitzgerald 等^[15]提出溶蚀过程对释药的贡献可用式(4)表示：

$$m_c = 1 - \frac{1}{1 + \exp[k_c(t - t_{\text{max}})]}, \quad (4)$$

式中， m_c 为药物的释放分率， k_c 为加速常数，代表在寡聚物的生成及溶解过程中活性核心区发生分枝的可能性， t_{max} 为达到最大溶蚀速率的时间。

因此，药物的释放可由式(5)来描述：

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 6 \left(\frac{D_0 \exp(k_{\text{degr}} t) t}{\pi r^2} \right)^{1/2} - \frac{3D_0 \exp(k_{\text{degr}} t) t}{r^2} + F_E \left\{ 1 - \frac{1}{1 + \exp[k_c(t - t_{\text{max}})]} \right\}, \quad (5)$$

式中， F_E 代表溶蚀过程对于释药过程的贡献。在微球/凝胶系统中， k_{degr} 和 F_E ， k_c 受到凝胶网络溶蚀和降解的影响，而和单独的微球释药动力学不同。

2.3 模型参数的获得

降解速率系数 k_{degr} 通过测定微球-凝胶系统中 PLGA 降解过程相对分子量变化，由相对分子量变化曲线回归得到。由于在初始的一段时间内，聚合的相对分子量几乎不发生变化，且溶蚀的影响可以忽略不计，此时的释放可简化为式(1)，通过此阶段的释药曲线，回归可得到 D_0 。此后，可由式(5)前两项计算出扩散引起的释药速率，将实际释药速率与扩散引起的释药速率相减得到溶蚀引起的释药速率 $[M_t/M_\infty]_E$ ，当 t 比较大（例如 $t > 2t_{\text{max}}$ ）时，式(5)中最后一项可简化为

$$\left(\frac{M_t}{M_\infty} \right)_E = F_E \{ 1 - \exp[-k_c(t - t_{\text{max}})] \}. \quad (6)$$

将式(6)取对数后进行多元线性拟合，可得到 F_E ， k_c 和 t_{max} 。

3 结果与讨论

3.1 微球-凝胶释药系统的基本性质

研究采用 LA 和 GA 比例（物质的量之比）不同、相对分子量不同的 PLGA 材料，制备了不同的微球，不同载药量的微球的平均粒径，以及在 PBS 溶液中的 PLGA 降解速率常数 k_{degr} 列于表 1。

表 1 微球的组成的基本性质

Table 1 Formulations and properties of the microspheres

编号	材料/相对分子量	$m_{\text{NTX}} : m_{\text{PLGA}}$	平均粒径/ μm	$k_{\text{degr}} / \text{D}^{-1}$
S1	L-PLA/20 000	1 : 2	35.63±1.22	0.029 4
S2	PLGA(75/25)/20 000	1 : 4	35.12±1.13	0.054 8
S3	PLGA(75/25)/80 000	1 : 2	52.18±1.76	0.021 0
S4	PLGA(75/25)/80 000	1 : 1	48.22±1.65	0.025 1
S5	PLGA(50/50)/80 000	1 : 2	50.84±1.53	0.035 4
S6	DL-PLA/100 000	1 : 2	81.02±2.75	0.025 0

上述微球以不同的量掺入 MC-PGE-SC-SA 溶胶中，在 37 °C 凝固后得到不同的微球-凝胶释药系统，其微球的含量与 PLGA 降解速率常数 k_{degr} 列于表 2。

表2 微球-凝胶释药系统的组成的基本性质

Table 2 Formulations and properties of the microspheres

/hydrogel composite systems				
编号	微球配方	微球质 量浓度/ (mg·L ⁻¹)	NTX 质 量浓度/ (mg·L ⁻¹)	k _{deg} / D ⁻¹
S1a	S1	50	16.5	0.057 3
S2a	S2	50	10.0	0.042 2
S3a	S3	50	16.5	0.046 8
S3b	S3	20	6.7	0.0385
S4a	S4	50	25.0	0.017 7
S4b	S4	20	10.0	0.012 7
S5a	S5	50	16.5	0.034 0
S6a	S6	50	16.5	0.028 1

3.2 体外释药动力学特征

药物 NTX 在表 2 中的微球/凝胶复合系统, 以及在表 1 单纯的微球 (作为对比) 中的释放速率的拟合结果见表 3, 释放曲线 (实验数据和拟合结果) 见图 2。模型拟合计算结果和实验数据吻合较好, 说明模型能较好的描述微球以及微球/凝胶复合体系的释药特征。

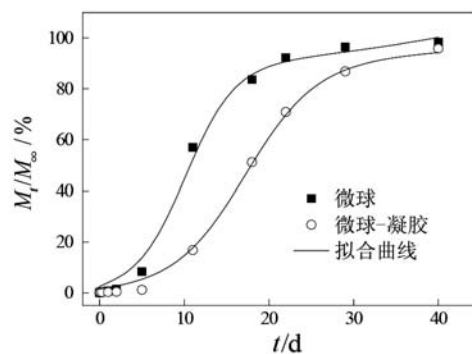
表3 释药动力学的拟合结果

Table 3 Fitting results of the *in vitro* drug release data

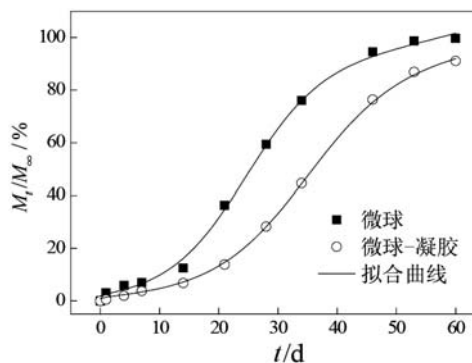
编号	D ₀ /m ² ·d ⁻¹	k _e /d ⁻¹	F _E	t _{max} /d
S1	0.003 3	0.320 6	0.910 4	10.54
S1a	0.001 0	0.239 1	0.887 1	17.23
S2	0.001 8	0.155 9	0.860 5	24.56
S2a	0.001 8	0.131 1	0.839 6	34.69
S3	0.035 4	0.258 3	0.786 0	19.05
S3a	0.020 8	0.249 2	0.580 0	20.33
S3b	0.010 4	0.153 4	0.621 2	24.35
S4	1.953 4	0.110 1	0.321 3	24.95
S4a	0.092 7	0.114 7	0.731 9	26.04
S4b	0.102 3	0.112 6	0.510 3	25.86
S5	0.304 6	0.258 5	0.703 8	11.36
S5a	0.000 5	0.237 0	0.894 8	15.00
S6	0.047 2	0.174 5	0.734 3	18.70
S6a	0.005 7	0.116 3	0.776 7	28.98

3.3 影响释药动力学的因素分析

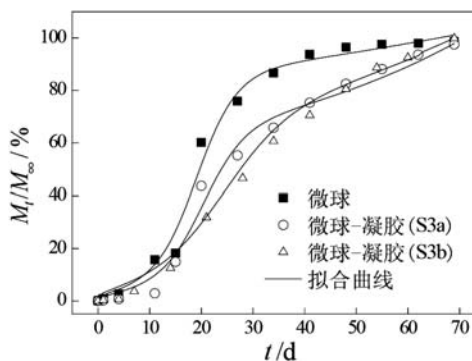
图 2 中所有释药系统所采用的凝胶组成相同, 改变的是微球的处方、微球的掺入比例和载药量, 从实验结果看, 释药的特征发生了较大的变化, 这正说明在微球/凝胶给药系统中, 药物的释放动力学特征是微球主导的。



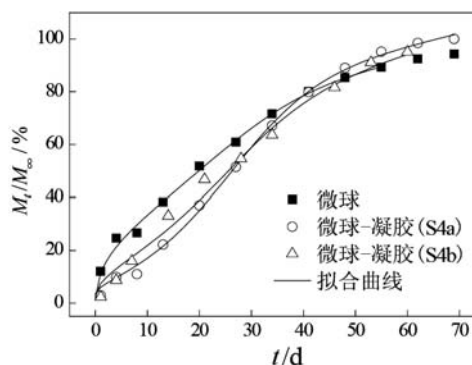
(a) 微球配方 S1



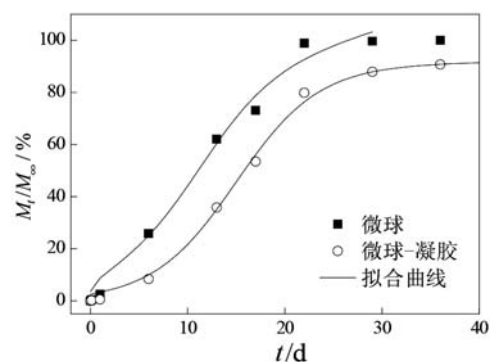
(b) 微球配方 S2



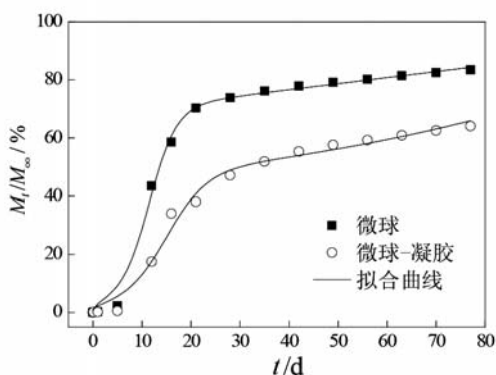
(c) 微球配方 S3



(d) 微球配方 S4



(e) 微球配方 S5



(f) 微球配方 S6

图2 不同微球/凝胶系统的体外释药及模型拟合曲线

Fig. 2 *In vitro* drug release profiles of microsphere/hydrogel systems and the model fitting results

对比图2中的微球和微球/凝胶复合系统中的释放曲线,可以发现,药物在微球/凝胶复合系统中的释放速率更低,尤其是初始的释放速率低,这就表明微球/凝胶复合系统可以较好解决药物突释的问题,使药物的释放更加平稳。进一步从表2和表3中的拟合结果分析,凝胶对药物释放动力学参数的影响主要表现为:

1) 微球/凝胶复合体系中药物的初始扩散系数 D 比微球中的小。这主要是因为水凝胶网络对水分及药物扩散构成一定的阻碍,因此对于同一配方的微球,释药初期的药物扩散在水凝胶体系中受到一定程度的抑制,这也是水凝胶能够降低微球突释的主要原因。

2) 水凝胶主要阻碍初始时刻水分渗入微球的速度和程度,随着释药过程的进行,尤其在释药的后期,微球的降解过程也可能在水凝胶中被加速。水凝胶对于平均降解速率常数 k_{degr} 的影响取决于上述两种作用的相对大小,呈现无规律性。

3) 表征溶蚀的加速常数 k_e 和达到最大溶蚀速度所需时间 t_{max} 减小。这说明在水凝胶中,微球的溶蚀过程

受到一定程度抑制,水凝胶对于保持微球的形态有积极的作用,因此对稳定释药速率也有积极的意义。

从不同微球量的实验结果还可以看出,实验范围内(20~50 mg/mL)凝胶中掺入的微球量对释放动力学特征没有影响(释药速率按掺入量线性提高),这表明简单的通过调整微球的量就可以改变释药速率,而不改变释药动力学特征。

值得注意的是,采用微球配方 S4 制备的微球/凝胶复合系统中,药物 NTX 实现了超过 60d 的恒速释放(线性相关系数 0.99),尤其是释药初期的速率也非常平稳,可见微球/凝胶复合系统可以很好控制药物的释放,具有很好的应用前景。

4 结论

将纳曲酮 PLGA 微球掺入 MC-PEG-SC-SA 温敏水凝胶,制备了微球/凝胶复合释药系统,研究药物在微球/凝胶复合系统中的体外释放动力学,其特征主要表现为:

1) 药物释放动力学特征主要由其在微球中的扩散控制;

2) 水凝胶增大水分和药物的速率,使药物扩散系数减小,微球的溶蚀速率降低、达到最大溶蚀速率的时间延长,从而使释药速率降低且更加平稳;

3) 凝胶中掺入的微球量对释放动力学特征没有显著影响,释药速率按微球量线性提高;

4) 以分散型扩散控制的微球释药模型为基础,通过引入凝胶对模型参数的影响,建立的释药模型,模拟结果和实验数据吻合较好。

构建的微球/凝胶复合系统实现了药物超过 60 d 的恒速释放,释药初期速率非常平稳,具有很好的应用前景。

[参考文献](References)

- [1] Li Z, Guan J. Thermosensitive hydrogels for drug delivery [J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2011, 8(8): 991-1007.
- [2] Zan J, Chen H H, Jiang G Q, et al. Preparation and properties of crosslinked chitosan thermosensitive hydrogel for injectable drug delivery systems [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2006, 101: 1892-1898.
- [3] Fredenberg S, Wahlgren M, Reslow M, et al. The mechanisms of drug release in poly(lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems-A review [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 415(1/2): 34-52.
- [4] Pai S S, Tilton R D, Przybycien T M. Poly(ethylene glycol)-modified proteins: implications for poly(lactide-co-glycolide)-based microsphere delivery [J]. *The AAPS Journal*, 2009, 11(1): 88-98.
- [5] 管佳, 朱德权, 谭丰苹, 等. 聚羟基丁酸酯缓释微粒作用下的埋植给药系统[J]. *清华大学学报: 自然科学版*, 2005, 45(9): 1258-

1262.
Zan Jia, Zhu Dequan, Tan Fengping, et al. Thermogelling implant drug delivery system with poly-3-hydroxybutyrate based on microparticles [J]. *Journal of Tsinghua University: Science & Technology*, 2005, 45(9): 1258-1262. (in Chinese)
- [6] Lin Y, Sun J L, Jiang G Q, et al. In vitro evaluation of lysozyme-loaded microspheres in thermosensitive methylcellulose-based hydrogel [J]. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 2007, 15(4): 566-572.
- [7] Wang Y, Gao J Q, Li F, et al. Triblock copolymer Pluronic®F127 sustains insulin release and reduces initial burst of microspheres-in vitro and in vivo study [J]. *Colloid Polymer Science*, 2006, 285: 233-238.
- [8] Lee J, Tan C Y, Lee S K, et al. Controlled delivery of heat shock protein using an injectable microsphere/hydrogel combination system for the treatment of myocardial infarction [J]. *Journal of Controlled Release*, 2009, 137(3/4): 196-202.
- [9] Sun J L, Jiang G Q, Ding F X. Body response to the injectable chitosan-based hydrogel and the induced Structural and componential variations [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2010, 95A (4): 1019-1027.
- [10] 王于杰, 林莹, 丁富新, 等. 可注射微球-温敏凝胶给药骨架的制备及降解特性 [J/OL]. *中国科技论文在线* [2010-12-24]. <http://www.paper.edu.cn/index.php/default/releasepaper/content/2010-12-1085>. (in Chinese)
- Wang Yujie, Lin Ying, Ding Fuxin, et al. Injectable microspheres incorporated thermosensitive hydrogel for drug delivery: preparation and in vitro degradation [J/OL]. *Sciencepaper Online* [2010-12-24]. <http://www.paper.edu.cn/index.php/default/releasepaper/content/2010-12-1085>. (in Chinese)
- [11] Kanjical D G, Lopina S T. Modeling of drug release from polymeric delivery systems-a review [J]. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 2004, 21(5): 345-386.
- [12] Siepmann J, Siepmann F. Mathematical modeling of drug release from lipid dosage forms [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 418(1): 42-53.
- [13] Dunne M M, Ramtoola Z, Corrigan O I. Fluphenazine release from biodegradable microparticles: Characterization and modelling of release [J]. *Journal of Microencapsulation*, 2009, 26(5): 403-410.
- [14] Charlier A, Lecjerc B, Couarraze G. Release of mifepristone from biodegradable matrices: experimental and theoretical evaluations [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000, 200: 115-120.
- [15] Fitzgerald J F, Corrigan O I. Mechanisms Governing Drug Release from Poly- α -Hydroxy Aliphatic Esters: Diltiazem Base Release from Poly-Lactide-co-Glycolide Delivery Systems [M]. // EL-Nokaly M A, Piatt D M, Charpentier B A. *Polymeric Delivery Systems: Properties and Applications*, ACS Symposium Series. Washington DC, American: American Chemical Society, 1993: 311-326.

(上接第 218 页)

- [15] Maria A C, Luisa B, Giovanna D P, et al. Synthesis of functionalized polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) macromers by microwave assisted 1,3-dipolar cycloaddition [J]. *Tetrahedron*, 2005, 61(33): 7988-7993.
- [16] Hosouk C, Kaiwen L, Saborie C, et al. Synthesis, morphology, and viscoelastic properties of polyhedral oligomeric silsesquioxane nanocomposites with epoxy and cyanate ester matrices [J]. *Inorganic Chemistry*, 2005, 15(4): 541-553.
- [17] 袁长友, 胡春野. 笼形八聚(五甲基二硅氧)倍半硅氧烷[J]. *有机硅材料*, 2001, 15(2): 1-4.
Yuan Changyou, Hu Chunye. Cage-like octa (pentamethyl disiloxy) silsesquioxane [J]. *Silicone Material*, 2001, 15(2): 1-4. (in Chinese)
- [18] 李建利, 苏新艳, 徐洪耀. 笼形八聚(氯甲基二甲基硅氧基)倍半硅氧烷的合成及表征[J]. *精细化工*, 2009, 26(4): 323-372.
Li Jianli, Su Xinyan, Xu Hongyao. Synthesis and characterization of cage-like octa (chlorimethyl dimethylsiloxy) silsesquioxane [J]. *Fine Chemicals*, 2009, 26(4): 323-372. (in Chinese)
- [19] Liu L, Song L, Zhang S, et al. Synthesis and characterization of ion-exchangeable layered octabenzene-sulphonate polyhedral oligomeric silsesquioxanes modified by surfactant [J]. *Materials Letters*, 2006, 60(15): 1823-1827.