

药物纳米胶囊的制备及其缓释研究

刘星星, 陈志远, 姜兴茂*

(常州大学石油化工学院 食品学院, 江苏 常州 213000)

摘要:以石蜡为囊芯材料, SiO₂ 为胶囊的囊壁材料, 通过微乳法制备无晶型二氧化硅包裹苏丹红 III 的缓释单分散纳米球形颗粒。用生物显微镜和电子扫描显微镜观察缓释球形态, 用紫外-分光光度计测定其释药特性。结果表明: 微乳法制备的缓释球光滑圆整、尺寸可控。微球释放时间可达 80 h, 具有显著的缓释作用。同时, 研究了其释放药物速度与二氧化硅厚度、温度、蜡球尺寸等的关系, 缓释球可通过控制药物的缓释速度达到可控的目的。

关键词: 药物胶囊; 微乳法; 可控缓释

中图分类号: TB383

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2016)07-0068-03

DOI: 10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2016.07.017

Preparation of drug capsules and its release behavior

LIU Xing-xing, CHEN Zhi-yuan, JIANG Xing-mao*

(School of Petrochemical Engineering, School of Food Science and Technology, Changzhou University, Changzhou 213000, China)

Abstract: Amorphous silica encapsulated Sudan red III monodisperse nanoparticles are successfully prepared by microemulsion, using the wax as a capsule core material and SiO₂ as the capsule wall material. The morphology of microspheres is analyzed through biological microscope and scanning electron microscope. At the same time, the release behaviors of drug capsules are characterized by UV. The results show that the Sudan red III microspheres prepared by micro-emulsion method are smoothly spherical with controllable size. The microsphere has significantly controllable release effect and the release time can be up to 80 hours. The relationship between the release rate of drugs and the wall thickness of nanocapsules, release temperature, wax size, etc, are also investigated to control the release rate of the nanocapsules.

Key words: drug capsules; microemulsion method; controlled release

纳米胶囊又称毫微囊, 是具有纳米尺寸的微胶囊, 其粒径范围在 1 ~ 1 000 nm。纳米胶囊最早由 Narty 等^[1]于 20 世纪 70 年代末首先提出, 引起了各国相关学者的高度关注。20 世纪 80 年代, 人们将纳米胶囊应用于医药界, 发现纳米胶囊具有许多独特的性质, 如在生物医学、组织工程和有针对性的药物输送装置中, 药物控制释放材料都有潜在的利用价值。纳米胶囊控制释放的优点包括具有更大的药物有效性, 可更好地平衡药物在体内的浓度^[2-3]。与其他胶囊相比, 微胶囊具有很多其他胶囊所不具备的特点, 如保护物质免受环境条件的影响, 掩盖味道和气味, 降低药物的毒性, 改变物质物理性质(包括颜色、形状、密度或分散度等)和化学性质, 以及对活性物质进行控制释放, 使其具有靶性功能, 延长挥发性物质储存时间, 隔离不可混合成分等^[4], 正是这些优点使得微胶囊技术受到越来越多学者的高度关注。

随着药学技术的不断发展, 药物研究已经进入制剂创新的年代, 新型的给药系统, 如缓释和控释制

剂等越来越备受人们的关注。笔者对药物胶囊的制备及应用进行了研究, 并通过电子扫描电镜、紫外分光光度计等对其进行表征及分析。

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

试剂: 1 mol/L 盐酸(质量分数为 36.0% ~ 38.0% 浓盐酸稀释)、无水乙醇, 国药集团化学试剂有限公司生产; 正硅酸四乙酯(TEOS)、十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)、切片石蜡和石油醚, 上海凌峰化学试剂有限公司生产; 苏丹红 III(Sudan); 试剂均为分析纯, 实验用水为去离子水。

仪器: 恒温磁力搅拌器, 85-2 型, 上海乐司仪器有限公司生产; 智能控温磁力搅拌器, SZCL-C 型, 上海乐司仪器有限公司生产; 电热鼓风干燥箱, CS101-1E 型, 上海沪粤明科学仪器有限公司生产; 扫描电镜, JSM-6360LA 型, 日本电子生产; 紫外可见分光光度计, UV-759s 型, 日本岛津生产; 正置明暗视场透反射金相显微镜, MJ33 型, 上海巴拓仪器

收稿日期: 2015-12-31

作者简介: 刘星星(1990-), 硕士生, 研究方向为纳米材料, 15861130012@163.com; 姜兴茂(1965-), 博士, 教授, 研究方向为纳米材料, 通讯联系人, jxm@cczu.edu.cn。

有限公司生产。

1.2 实验原理

采用渗透的方法研究纳米胶囊的释放快慢,这种方法中,药物释放可以孔扩散控制或渗透驱动^[5]。假设在释放过程中,纳米胶囊保持球形且尺寸大小保持不变,包裹均匀且囊壁不会破裂,则其控释过程可分为3个过程:①环境中的溶剂通过纳米胶囊的囊壁进入胶囊内部;②胶囊内部的药物溶解到进入其中的溶剂中形成溶液;③溶解在溶剂中的药物溶液从胶囊内部的高浓度区通过胶囊囊壁扩散到外部不含或含有药物的溶剂中。实验原理如图1所示。

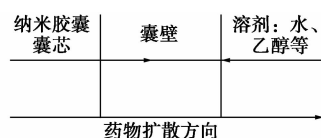


图1 纳米胶囊的渗透示意图

1.3 实验方法

1.3.1 药物纳米胶囊的制备

称取适量去离子水、CTAB于小烧杯中,超声溶解,加热搅拌,以保证溶液的温度能达到55℃以上,逐滴滴加一定量的30% SiO₂,剧烈搅拌,使其均匀。然后滴加溶有一定量的苏丹红Ⅲ熔融切片石蜡,搅拌一段时间后停止加热,降低至室温,形成单分散的Pickering乳液。称取一定量的CTAB,加入已配置好的盐酸溶液(pH为0.11~0.14)中。称取一定量已制好的乳液于小烧杯中,30℃恒温搅拌。逐滴加入溶有CTAB的HCl溶液,使乳液的质量分数为7%左右。最后加入一定量TEOS,恒温搅拌30 min后停止搅拌,抽滤,洗涤2次,然后放在通风橱内常温干燥。具体实验过程如图2所示。

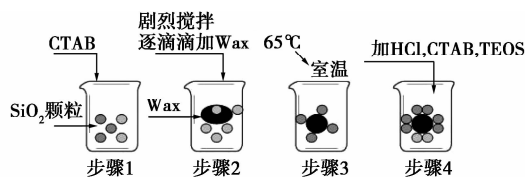


图2 实验过程示意图

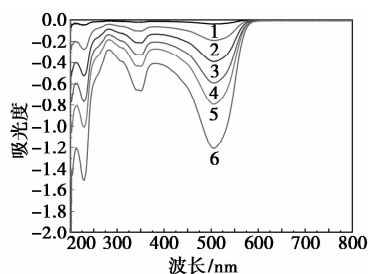
1.3.2 苏丹红Ⅲ标准曲线的配置

(1)称取苏丹红Ⅲ固体颗粒0.0056g,用无水乙醇(EtOH)在100 mL容量瓶中定容,质量浓度 $c = 50 \mu\text{g/mL}$ 。

(2)取6个10 mL容量瓶,分别从100 mL容量瓶中取0.10、0.50、1.00、1.50、2.00、3.00 mL苏丹红Ⅲ溶液,置于10 mL容量瓶中,并用无水乙醇溶液

(EtOH)定容。定容之后得到标准溶液的质量浓度分别为0.50、2.50、5.00、7.50、10.00、15.00 $\mu\text{g/mL}$ 。

(3)对上述6个标准溶液进行紫外光谱分析,得到苏丹红Ⅲ标准溶液吸收光谱图,结果如图3所示,并绘制苏丹红Ⅲ标准曲线,结果图4所示,同时得到苏丹红Ⅲ线性回归方程。



1—0.5 $\mu\text{g/mL}$; 2—2.5 $\mu\text{g/mL}$; 3—5.0 $\mu\text{g/mL}$;
4—7.5 $\mu\text{g/mL}$; 5—10.0 $\mu\text{g/mL}$; 6—15.0 $\mu\text{g/mL}$

图3 苏丹红Ⅲ标准溶液吸收光谱图

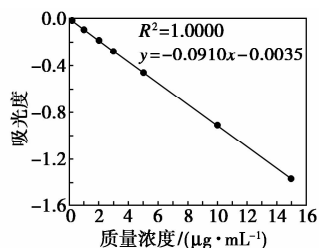


图4 苏丹红Ⅲ标准曲线

1.3.3 药物胶囊的释放

苏丹红Ⅲ分子中存在酚羟基,能与醇羟基形成氢键,所以,可很好的溶于无水乙醇(EtOH)中,基于这样的特点,选用无水乙醇作为胶囊的释放溶剂。称取适量的已制备好的药物胶囊,加入适量的无水乙醇,在不同温度下恒温加热,每隔一段时间取1次样,进行紫外光谱测试。同样,在相同温度下,每隔一段时间取1次样进行紫外光谱测试。

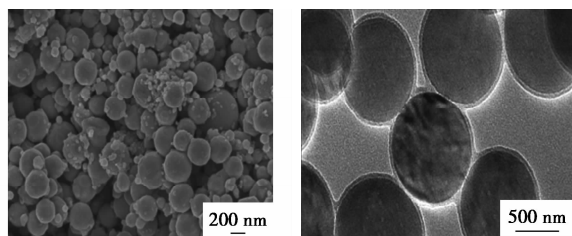
1.3.4 表征

通过SEM、TEM观察纳米胶囊的大小、形貌和结构;借助紫外分光光度计检测纳米胶囊的缓释行为及苏丹红Ⅲ溶液标准曲线。

2 结果与讨论

2.1 纳米胶囊的形貌表征

纳米胶囊的SEM图和TEM图如图5所示。从图5中可以看出,纳米胶囊呈圆球形,分散性良好,球大小均匀,颗粒存在一定的壁厚。药物缓释球的壁厚可以通过保持其他量不变,调节正硅酸四乙酯的添加量来控制纳米胶囊壁厚。



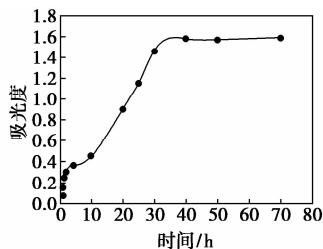
(a) 纳米胶囊的 SEM 图

(b) 纳米胶囊的 TEM 图

图 5 纳米胶囊的 SEM 和 TEM 图

2.2 纳米药物胶囊的释放情况

称取所制药物胶囊样品 0.199 5 g 于 100 mL 烧杯中,无水 EtOH 溶解,于 35℃ 恒温加热,分 3 个时间段(30、90 min 和 270 min)取样进行紫外光谱测试,并通过紫外光谱测试得到吸光度 A 与释放时间 T 的关系图,即 $A-T$ 图,结果如图 6 所示。

图 6 吸光度 A 与释放时间 T 的关系

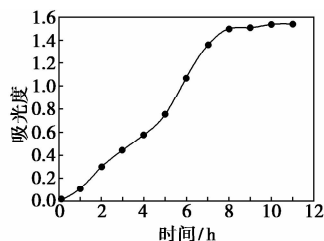
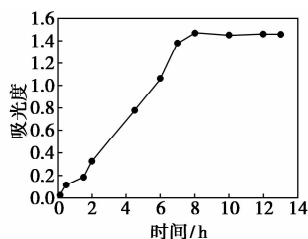
2.3 胶囊释放与囊壁厚度的关系

在外界条件一定时,根据 Fick 定律可知,胶囊的囊壁厚度 h 对胶囊内药物的扩散有很大的影响, h 越大,通过药物胶囊向外扩散的速率越小,释放的时间越长。为了进一步探讨胶囊囊壁对释放的影响,可通过控制 TEOS 的量来控制胶囊壳的厚度,进而研究其对释放的影响。

设计 1 组对比实验:配置 pH = 0.12 的 HCl 溶液,并且称取适量 CTAB 加入 HCl 溶液中形成质量分数约为 1% 的溶液。称取备好的 Pickering 乳液适量,用上述溶液稀释到 7% 左右,30℃ 恒温搅拌 30 min,然后逐滴加入不同量的 TEOS,最后抽滤、洗涤并干燥。干燥后的样品于 45℃ 恒温条件下做释放实验,得到 $A-T$ 图,不同质量 TEOS 的胶囊释放的 $A-T$ 图分别如图 7 和图 8 所示。

图 7 中,胶囊的释放时间大约为 8 h,而图 8 中胶囊的释放时间约为 6 h。这是由 SiO_2 壳的厚度不同造成的,与图 8 对应的胶囊相比,图 7 所对应的胶囊的 SiO_2 壳要厚一些, SiO_2 壳上的孔道的孔径变小,孔道延长,同时石蜡表面的硅壳更加致密,这就造成石蜡包含的苏丹红 III 在扩散过程中的阻力比壳薄的胶囊大,从而延缓了释放时间。因此,对于一些

释放时间比较短的药物胶囊,可以通过适当改变胶囊囊壁的厚度来加强对药物的控释。

图 7 TEOS 为 1.0 g 时释放的 $A-T$ 图图 8 TEOS 为 0.5 g 时释放的 $A-T$ 图

3 结论

(1) 经过多次粒化试验,得到去离子水、30% SiO_2 、CTAB、Wax 的质量比为 50:13:1:10,配置的 HCl 溶液的 pH 在 0.12 左右,CTAB 的质量分数在 1% 左右。此外,加入的 TEOS 量不能过多或过少,其用量与称取的乳液的质量比为 3.5:1 到 7:1 之间,这样才能有显著的矿化效果,又不会导致 SiO_2 颗粒的聚结。

(2) 通过对不同时间、温度、囊壁厚度的胶囊释放情况的考察发现,经过包裹形成囊壁的胶囊的缓释效果会更好。同时,在一定范围内,囊壁的厚度越大,缓释效果越好;在外界条件相同时,在一定温度范围内,释放的温度越高,药物释放越快。

参考文献

- [1] Narty J J, Oppenheim R C, Speiser P. Nanoparticles—a new colloidal drug delivery system [J]. *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 1978, 53 (1): 17–23.
- [2] Langer R. New methods of drug delivery [J]. *Science*, 1990, 249 (4976): 1527–33.
- [3] Michael C Berg, Lei Zhai, Robert E Cohen, *et al.* Controlled drug release from porous polyelectrolyte Multilayers [J]. *Biomacromolecules*, 2006, 7: 357–364.
- [4] 郭慧林, 赵晓鹏. 纳米胶囊的制备及其应用 [J]. *功能材料*, 2003, 34(6): 609–612.
- [5] Bruck S D. *Controlled drug delivery* [M]. Boca Raton, FL: CRC Press, 1983: 1–13. ■