

知识介绍

纳米淀粉微球的制备及其在 生物医药中的应用

谢彩锋 杨连生 高群玉

(华南理工大学食品与生物工程学院, 广东 广州 510640)

摘要:综述了纳米淀粉微球的 3 种制备方法:物理法、化学法和反相微乳液法,介绍了反相微乳液法制备纳米淀粉微球的原理、制备步骤、淀粉微球性质及其在生物医药领域的应用。

关键词:纳米淀粉微球;反相微乳液;药物载体;生物医药

中图分类号:TB383

文献标识码:A

文章编号:0253-4320(2004)09-0062-04

Preparing starch nanospheres by inverse microemulsion polymerization and its application in biomedicine

XIE Cai-feng, YANG Lian-sheng, GAO Qun-yu

(College of Food and Biological Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

Abstract: Three preparation methods of starch nanospheres: physical, chemical and inverse microemulsion were reviewed. Mechanism of preparing starch nano-particles by inverse microemulsion polymerization, the main characteristics of starch nano-particles, and its application in biomedicine were introduced.

Key words: starch nanospheres; inverse microemulsion; drugs carrier; biomedicine

在药剂学领域,纳米粒的粒径大小界定在 1 ~ 1 000 nm^[1]。淀粉微球是一种新型可生物降解的药物载体,从带电性来分,淀粉微球可分为阴离子、阳离子及非离子型淀粉微球;从磁性的角度来分,淀粉微球有磁性和非磁性微球。磁性淀粉微球一般为核壳式结构,淀粉组成壳层,磁性金属氧化物组成核心,目前常用的金属氧化物一般为 Fe₃O₄。纳米淀粉微球具有生物相容性、无毒、无免疫原性,且储存稳定,还具有穿过组织间隙并被细胞吸收、靶向、缓释、高效、多种给药途径等优点。此外,纳米淀粉微球的结构、物理化学性质可在制备过程中进行控制,以改善其载药性能。纳米淀粉微球在水中膨胀,具有可变性,在血液循环过程中能够根据血管微环境来改变形状,在酶的作用下,在骨架崩解前形态能保持相当长的时间,有利于其在人体内分布运转和靶区浓集,这无论是对靶向还是控释性都是有利的,在药物输送方面具有广阔的应用前景。

1 制备方法

目前,淀粉微球的制备方法主要有物理法、化学

法及反相微乳液法:

(1)物理法。球磨技术是制备淀粉微球的物理方法,工作原理是:以乙醇或水为介质,淀粉颗粒在机械力的作用下发生破碎^[2]。这种方法制备的淀粉微球粒径较大,不均匀,动力消耗大,成本高,少部分淀粉颗粒外表面破裂、粗糙,水解、酶解速度大大加快;其中个别颗粒表面虽没有任何变化,但内部已经破裂^[3]。

(2)化学法。化学共沉淀法一般用来制备磁性淀粉微球。在制备中,一般把含有 Fe²⁺ 和 Fe³⁺ 的溶液在碱性条件下混合生成沉淀,然后用淀粉将其包裹,得到磁性淀粉微球。这类微球除具有生物相容性好、无毒和药物缓释等特性外,更重要的是具有磁性,在体外磁场引导作用下实现定向作用于靶组织的目的,其载药性和稳定性优于磁性明胶微球^[4]。

(3)反相微乳液法。反相微乳液法是近 10 年来发展起来的制备纳米淀粉微球的新方法^[5],其过程为:将淀粉溶解在水中,作为水相分散于含有适量表面活性剂的有机溶液中,形成均匀、稳定、透明的微乳液,在快速搅拌状态下,加入适量的交联剂,使处

收稿日期:2004-06-22

作者简介:谢彩锋(1976-),女,博士生,020-38672601,13560152560,fcx11@sina.com,fcx11@163.com;杨连生(1940-),男,本科,教授,博士生导师,研究方向为功能碳水化合物材料理论与技术。

于溶解状态的淀粉分子交联成细小的微球从液相析出。由于固相成核、成长都是在微小液滴里完成的,液滴大小限制颗粒长大,从而得到纳米级的淀粉微球。反相微乳液法制备纳米淀粉微球可分为2类:一类是将淀粉溶液分散于一定体积的油相中制成油包水(W/O)型反相微乳液后,加入适量交联剂,直接使淀粉高分子链交联成球;另一类是先通过接枝反应在淀粉分子上引入不饱和键,成为自由基进攻的部位,然后再通过引发剂引发自由基聚合反应生成微球,但这种方法需要很长时间,因而目前普遍使用第一种方法来制备淀粉微球。

自20世纪80年代Stoffer和Bone等首次用微乳液聚合(microemulsion polymerization)技术制备出Pt、Pd、Rd单分散金属纳米微粒以来^[6],微乳液法制备纳米粒子已引起了国内外科研人员的关注。由于微乳液法制备的粒子表面包裹着一层表面活性剂,粒子不易团聚,且可通过选择不同的表面活性剂分子对粒子表面进行修饰,控制微粒大小,所以反相微乳液法已被广泛地用于制备各种功能的纳米材料。与传统的其他制备方法相比,反相微乳液法实验装置简单,操作容易,并可通过改变微乳液结构参数、调节微观结构来控制纳米粒子的粒径、晶态及形貌。所制备的纳米粒粒径分布较窄,分散性好,显示出极其广泛的应用前景。

2 反相微乳液的聚合机理^[7]

把已完全溶解的低浓度淀粉水溶液在快速搅拌状态下缓慢加入到含有表面活性剂的油相中,加入交联剂,让反应在粒径仅为10~100 nm的微液滴内进行。由于成核与长大都是在微乳液水核内进行的,故不同水核内粒子之间的物质交换受到阻碍,粒子尺寸得到控制,从而得到纳米级淀粉微球。

微乳液聚合动力学过程并不遵从经典的Smith-Ewart理论^[8],而是一种粒子连续成核过程,主要成核方式为溶胀胶束(微液滴)成核。在微乳液体系中,乳化剂用量远远超过临界胶束浓度,形成了大量的纳米级反相胶束,且水相比例很小,故形成的液滴一般小于100 nm(与溶胀胶束尺寸相近)。反应前的体系仅由溶胀胶束构成,并不存在大单体液滴,所有单体都分布在胶束中。在聚合的整个过程中体系内一直存在着大量胶束,直至聚合结束时,体系仍含有相当多的空胶束,只有少量乳化剂分布在聚合物界面上,其余的则以胶束形式存在,因此即使在很高的转化率下,仍然会有新的聚合物粒子生成,表现出

连续成核的特征。只有当所有单体都被聚合物粒子吸附时,成核过程才结束。这与常规的乳液聚合反应初期成核粒子的尺寸随着反应进行不断增长的规律正好相反。微乳液聚合过程只存在成核期和降速期,不像经典的乳液聚合存在成核期、聚合恒速期和聚合降速期3个阶段。成核后粒子的增长存在2种机理:胶束碰撞机理和单体扩散机理。

微乳液的组成、淀粉溶液的浓度、油水相体积比、搅拌速度、交联剂用量、表面活性剂的种类及用量等对成核速率、晶核外形、晶体粒子大小都有不同程度的影响。王普^[9]的研究表明,搅拌速度对纳米淀粉微球的粒度影响较大,交联剂用量和表面活性剂用量的影响则不显著;淀粉液浓度的降低和油水相体积比的增大都有利于纳米淀粉微球粒度的减小。

3 制备步骤及产品性质^[10]

3.1 制备步骤

以淀粉为原料,用反相微乳液法制备纳米级淀粉微球一般分2步进行:

(1)淀粉水溶液的制备。将可溶性淀粉配成一定浓度的淀粉乳液,置于沸水浴中加热直至完全溶解,并将其冷却至室温。

(2)纳米淀粉微球的制备。将冷却的淀粉水溶液在搅拌状态下滴加到油相中,油相由甲苯、氯仿、适量表面活性剂及辅助表面活性剂组成。继续搅拌一定时间,形成微乳液;滴加适量的三氯氧磷,继续搅拌,反应温度控制在室温,反应一定时间后将反应液的水相分离出来;加入一定量的分散剂,以防止淀粉纳米粒的聚集;静置,分离油相,再以乙醇或丙酮反复洗涤脱水,最后用真空干燥仪或旋转蒸发器除掉残留的有机溶剂,即得白色粉末状的纳米淀粉。

3.2 性质

淀粉属于高分子物质,当其尺寸减小到纳米量级后,特性发生了很大的变化,主要表现在表面效应和体积效应2个方面。这2种效应使得纳米淀粉微球表面积激增,官能团密度和选择性吸附能力变大,达到吸附平衡的时间大大缩短,胶体稳定性显著提高。这些特性为其在生物医学领域中的应用创造了有利条件。具体性质如下:

(1)纳米淀粉微球为球形,表面光滑。

(2)载药性能。淀粉微球粒径达到纳米量级后,表面积和表面能剧增,吸附能力和吸附速度大大提高,从而提高淀粉微球的载药量,缩短达到吸附平衡的时间。

(3)生物降解性能。纳米淀粉微球在 α -淀粉酶的作用下,降解分为2个阶段,第一阶段降解速度较快,第二阶段降解速度较慢,直至趋向于停止。原因可能是交联作用的不均匀性和微粒粒径分布不均一性,导致部分微球降解速度缓慢。研究还发现,纳米淀粉微球的生物降解过程是表面侵蚀、表面控制过程,微球内部并没有发生崩解^[9],降解速度随着制备过程中搅拌速度的增大而增大^[10]。

(4)药物释放特性。药物从纳米淀粉微球释放出来经历2个过程:刚开始是吸附在淀粉微球表面的药物快速释放,随后是与基质相结合的药物缓慢释放并持续一段时间,有利于药物的吸收。

(5)稳定性。纳米淀粉微球在低温条件下,外观、形态、分散性无明显变化;在室温、湿度大于75%、阳光照射下,易被生物污染。

4 在生物医药领域的应用

目前纳米淀粉微球在生物医药领域的用途主要有以下几方面:

(1)免疫分析。免疫分析现已作为一种常规分析方法,对蛋白质、抗原、抗体乃至整个细胞定量分析发挥着巨大的作用。淀粉分子有很多羟基,具有强亲水性,对非特异性蛋白吸附量很少,因此可被广泛地作为新型标记物载体来使用。

(2)药物控释体系。纳米淀粉微球在药物控释体系也有着重要的应用价值。某些药物只有在特定部位才能发挥其药效,同时又容易被消化液中的各种酶分解,因此,口服药的药效并不理想,故用纳米淀粉微球作药物载体,避免药物受酶作用,并可控制药物的释放速度^[11]。

纳米淀粉微球有3种不同的载药方式:

①将干燥的“空白”微球放入药液中溶胀。这种方式简单,能够大量载药且对大多数药物适宜,但药物与微球结合不牢,随着血液流动药物很快释放,缓释能力弱。

②制备微球时以水溶性药物与淀粉共同构成水相,经乳化聚合成球后,药物直接被包在球内。采用此法的主要有酶、蛋白质大分子药物。研究结果表明,小分子的包埋效果不如大分子理想,渗漏较快,载药率低^[12]。

③偶联。通过某些桥联化合物将微球与药物连接起来,通过化学方法将药物分子连接到微球上,对小分子药物是一种行之有效的方法。但其对药物分子结构有一定的要求,且载药率低,药物与载体之间

的偶联与去偶联并不总是可逆的,这些因素都限制了其在偶联载药方面的进一步应用。目前我国对淀粉微球载药的研究主要以吸附法和包埋法为主。

(3)某些疑难病的介入性诊断和治疗。由于纳米淀粉微球比红血球(直径 $6\sim 9\ \mu\text{m}$)小得多,可以在血液中自由运动,因此可注射到人体的各个部位,检查病变和进行治疗。

(4)生物物质的吸附分离。由于纳米淀粉微球粒径很小,具有巨大的自由表面,使纳米粒子具有较高的胶体稳定性和优异的吸附性能,能较快地达到吸附平衡,因此,纳米淀粉微球可直接用于生物物质的吸附分离。将纳米淀粉粒压成薄片制成过滤器,由于过滤器孔径为纳米量级,故在医药工业中可用于血清的消毒(引起人体发病的病毒尺寸一般为几十纳米)。

(5)鼻腔给药系统。解热镇痛及麻醉镇痛药物、心血管药物、肽类及蛋白类等口服被破坏或不被吸收的药物可以通过鼻腔给药系统来给药,经鼻腔黏膜吸收而发挥全身或局部治疗作用,可减少药物在肠胃中因酶的作用造成的损失,减少注射给药次数。纳米淀粉微球在鼻腔给药系统中起到缓释和控释作用。研究表明^[13],以淀粉微球作为多肽类、蛋白质药物的载体,可以显著提高药物的稳定性和生物利用性。

(6)栓塞技术。载药微球通过动脉到达靶器官,堵到小动脉,血流被阻断或暂时性降低,称为栓塞技术。纳米淀粉微球在体内的降解时间可通过控制交联度来调控,在降解过程中体积不断缩小,能进入更小的血管进一步阻断血流,待纳米淀粉微球降解后血管再通开,为进行再次动脉灌注和栓塞治疗提供机会;与此同时,微球上的药物缓慢释放,起到药泵的作用。当血流被阻断后,药物停留在靶器官的血液中,并穿透毛细血管壁进入靶器官的细胞内,达到靶向作用。

(7)其他用途。磁性淀粉微球作为药物载体,可利用外加磁场引导其在体内定向移动、集中,使药物有选择性地分布于特定器官、组织或细胞中,达到定向作用于靶向组织的目的,这不仅可增大病变组织内的药物浓度,提高药物利用率,还可以减少或消除药物对正常组织的毒副作用。近几年来,人们还研制出多种阴离子、阳离子磁性淀粉微球,依靠静电、物理吸附作用提高微球载药性能及稳定性^[14]。带离子的磁性纳米淀粉微球还可通过改变环境离子强度或pH值来调节药物释放速度。此外,磁性纳米

淀粉微球还可以用于酶的固定化、免疫测定、细胞分离、基因重组、DNA分离和层析等领域。

5 结语

纳米淀粉微球是一类极具开发潜力的新型药物载体,越来越受到医药学界的重视。目前,纳米淀粉微球作为药物载体在生物医药领域的应用已进行到动物实验阶段,而用反相微乳液法来制备纳米淀粉微球的研究还局限于实验室阶段,研究人员对于反应过程的模型研究得很少,因此如何建立机理明确、简单实用的数学模型,是研究纳米淀粉微球值得深入的课题,也是实现纳米淀粉微球工业化生产的迫切需要。随着生物工程产品的日益增多,将纳米淀粉微球用于包载蛋白多肽类药物也将越来越多。

参考文献

- [1] 朱盛山. 药物新剂型[M]. 北京:中国轻工业出版社, 2003. 348 - 360.
[2] 胡飞, 陈玲, 温其标, 等. [J]. 郑州工程学院学报, 2001, 22(2):

74 - 77.

- [3] Adler J, Baldwin P M, Melia C D. [J]. Starch, 1994, 46(7): 1541 - 1546.
[4] 郑文杰, 何燕岭, 黄宁兴. [J]. 中国药学杂志, 1996, 31(11): 664 - 667.
[5] 麦振洪, 赵永男. [J]. 物理, 2001, 30(2): 106 - 110.
[6] 崔正刚, 殷福娜. 微乳化技术及应用[M]. 北京:中国轻工业出版社, 1999. 348 - 386.
[7] Morgan J D, Lusvardi K M, Kaler E W. [J]. Macromolecules, 1997, 30(7): 1897 - 1905.
[8] 李晓, 张卫英, 袁惠根. [J]. 中国工程科学, 2003, 5(1): 69 - 73.
[9] 王普. 淀粉纳米粒的合成、性能与载药研究[R]. 北京:军事医学科学院放射医学研究所, 2001. 28 - 46.
[10] Hamdi G, Ponchel G, Duchêne D. [J]. Journal of Controlled Release, 1998, 55(2 - 3): 193 - 201.
[11] 马利敏, 张强, 李玉珍, 等. [J]. 药学学报, 2000, 35(11): 850 - 853.
[12] Song C X, Labhasetwar V, Murphy H, *et al.* [J]. Journal of Controlled Release, 1997, 43(2 - 3): 197 - 212.
[13] 马利敏, 张强, 李玉珍, 等. [J]. 中国药学杂志, 2000, 35(7): 437 - 440.
[14] Bjork E, Edman P. [J]. Int J Pharm, 1990, 62(5): 187 - 188. ■

(上接第 57 页)

会给企业带来一定的经济效益,因而建议在有过剩焦炉煤气的中小焦化厂推广使用。

参考文献

- [1] GB 8978—1996 污水综合排放标准[S].
[2] 严熙世. 水和废水技术研究[M]. 北京:中国建筑工业出版社, 1992. 669 - 670.
[3] GB 16297—1996 大气污染物综合排放标准[S].
[4] 杨云龙, 谢朝霞. [J]. 科技情报开发与经济, 2002, 12(4): 141 - 142.
[5] 宋蔚, 王艳. [J]. 天津理工学院学报, 2001, 17(4): 97 - 99.
[6] 王业耀, 袁彦肖, 田仁生, 等. [J]. 工业水处理, 2002, 22(7): 1 - 5

- [7] 裴业生, 许涛, 李莉, 等. [J]. 山西能源与节能, 2002, 26(3): 43 - 44.
[8] 李荣林. [J]. 煤化工, 2003, 106(3): 23 - 25.
[9] 乔庆霞, 温桂照, 仇惠琼, 等. [J]. 能源环境保护, 2003, 17(1): 17 - 20.
[10] 杨云龙, 白晓平. [J]. 工业用水与废水, 2001, 32(3): 8 - 10.
[11] 樊丽华, 梁英华, 陈学青, 等. [J]. 环境科学与技术, 2002, 25(6): 40 - 42.
[12] 魏国瑞, 李国良. [J]. 燃料与化工, 2001, 32(1): 34 - 36.
[13] 巩志坚. [J]. 工业水处理, 1997, 17(6): 4 - 6.
[14] 程志久, 殷广瑾, 杨丽琴, 等. [J]. 环境科学学报, 2000, (5): 639 - 641.
[15] 尹承龙, 单忠健, 计中坚, 等. [J]. 给水排水, 2000, 126(10): 43 - 45. ■

《现代化工》网站介绍

《现代化工》网站网址为: <http://www.xdhg.com.cn>、<http://journals.cheminfo.gov.cn/indexdd.asp>, 欢迎广大读者访问。从网上,您可以查到近年《现代化工》文章目录,了解对稿件的要求及投稿注意事项,也可以在网上了解我们的广告联系办法、期刊订阅方法以及近期授权和申请的中国化工专利。另外,如果您对本刊有什么建议和意见,也可以在网上留言。