

改性瓜尔胶/聚氨酯复合微球的制备及性能研究

范 倩 王明强 熊 鑫 王萃娟 张志斌*

(西南交通大学生命科学与工程学院,成都 610031)

摘 要 采用环氧丙烷改性瓜尔胶制备得到羟丙基瓜尔胶,再将其与聚氨酯复合制备微球,并对复合微球的性能进行了研究。结果表明:羟丙基瓜尔胶含量在 0.1%~0.3% 时,复合微球形较好;溶胀度随着羟丙基瓜尔胶含量的增加而增加;扫描电镜结果显示,复合微球表面有孔隙,内部呈半中空状态;复合微球的降解速率在碱性环境下较快,酸性环境下较慢;羟丙基瓜尔胶含量越高,药物释放速率越快。

关键词 羟丙基瓜尔胶,聚氨酯,改性,微球

Research on preparation and property of HPG/PU composite microsphere

Fan Qian Wang Mingqiang Xiong Xin Wang Cuijuan Zhang Zhibin

(College of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031)

Abstract Hydroxypropyl guar gum (HPG) was prepared by propylene oxide and guar gum. HPG/PU composite microspheres prepared by HPG and polyurethane (PU) were studied. Study showed that the sphericity of composite microspheres were better when HPG content was between 0.1%~0.3%. The content of HPG was more, swelling degree was increased. SEM photograph showed that the composite microsphere surface had holes, its interior were half hollow. The degradation rate of composite microspheres in alkaline environment was faster and slower in acidic condition. HPG content was more, the rate of drug release was faster.

Key words hydroxypropyl guar gum, polyurethane, modification, microsphere

瓜尔胶来源于豆科植物种子,主要成分是半乳甘露聚糖,无毒、易生物降解。但其存在溶解速率慢、在水中不溶物含量高、黏度不易控制等缺陷。因此经常通过改性处理提高其理化性质^[1]。本研究首先使瓜尔胶在碱性条件下与环氧丙烷反应生成羟丙基瓜尔胶(HPG)^[2-3]。HPG 拥有较好的溶解性和热稳定性。且在瓜尔胶原分子结构的基础上引入羟基,增大了反应活性。聚氨酯(PU)是一种人工合成的高分子化合物。由于其优异的理化性质和良好的生物相容性,在皮革和生物学等领域^[4-6]有广泛的应用,但 PU 的缺点是难降解。本研究将 PU 和 HPG 复合,以 PU 增强 HPG 的力学性能,以 HPG 改善 PU 的生物降解性,制备出综合性能较好的复合微球。并对复合微球的性能作进一步研究,为其在临床上的应用提供实验依据。

基金项目:国家自然科学基金(21401151)

作者简介:范倩(1994-),女,硕士研究生,主要从事医用高分子材料方面的研究。

联系人:张志斌,教授,硕士研究生导师,主要研究方向为生物医用材料。

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

改性瓜尔胶,实验室自制;丙酮、聚乙二醇(PEG),均为分析纯,成都科龙化工试剂厂;异佛尔酮二异氰酸酯(IPDI,分析纯),济宁华凯树脂有限公司;2,2-二羟甲基丙酸(DMPA,分析纯),兰溪恒润化工有限公司;三乙胺(TEA,分析纯),天津市进丰化工有限公司。

电热恒温鼓风干燥箱(DHG-9240A 型),上海精宏实验设备有限公司;电子精密天平(PB602-N 型),梅特勒-托利多仪器上海有限公司;电动搅拌机(D2004W 型),上海司乐仪器有限公司;傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR, Nicolet 560 型),美国尼高力仪器公司;扫描电子显微镜(SEM, JSM-7500F 型),日

本电子公司;紫外分光光度计(UV-2450 型),日本岛津公司,上海精密科学仪器有限公司进口。

1.2 改性瓜尔胶/聚氨酯(HPG/PU)复合微球的制备

把 250mL 三口烧瓶固定在电热套上,将回流冷凝管、搅拌器和温度计依次安装完毕后,将一定量 PEG 和丙酮加入烧瓶中,打开搅拌装置,搅拌至两者混合均匀。加入一定剂量的 IPDI,升高温度,持续反应一段时间得到溶于丙酮的 PU 预聚物。改变反应温度,在搅拌条件下加入一定量的 DMPA,反应持续一段时间,降低反应温度,滴加 TEA,反应 20min,得到丙酮和 PU 的混合溶液。将装置改装为蒸馏装置,加热使体系升温至 60℃,蒸出体系中的丙酮。在剧烈搅拌的条件下加入定量的蒸馏水,即制得一定固含量的 PU 水溶液。最后加入一定量的 HPG 剧烈搅拌,使其充分混合。将混合溶液滴入氯化钙溶液中,浸泡一段时间即可得到 HPG/PU 复合微球。

1.3 性能测试与表征

1.3.1 溶胀度

称取一定量干燥的 HPG/PU 复合微球,将其置于磷酸盐缓冲溶液(PBS)中浸泡,每隔一定时间,从溶液中取出微球,用滤纸吸干微球表面的溶液,测量其质量。按式(1)计算其溶胀度。

$$\text{溶胀度} = D_t/D_0 \quad (1)$$

式中, D_t 为 t 时刻微粒的质量,g; D_0 为 0 时刻微粒的质量,g。

1.3.2 降解率

分别称取一定量干燥的 PU 和 HPG/PU 复合微球,记为 M_0 ,室温下分别放置在 pH=1.4、7.4 和 10 的 PBS 中浸泡。间隔一段时间取出,放入烘箱中恒温干燥,称重,记为 M_t 。按式(2)计算其降解率(%)。

$$\text{降解率} = (M_0 - M_t)/M_0 \times 100\% \quad (2)$$

式中, M_t 为 t 时刻微粒的质量,g; M_0 为 0 时刻微粒的质量,g。

1.3.3 SEM

将 PU 和 HPG/PU 复合微球在液氮中冷冻,剖开。将整粒的微球和剖开的微球分别粘在胶面上。采用 SEM 对微球进行扫描^[7]。

1.3.4 释药性能

(1) 盐酸四环素的吸收标准曲线的测定

先用 PBS 溶解一定量的盐酸四环素缓冲溶液^[8],并在 100mL 容量瓶中定容。再分别移取一定

量上述溶液并将其稀释至 100mL,配制成一定浓度的盐酸四环素溶液,如表 1 所示。采用可见紫外分光光度计在 364nm 波长处对配制的溶液进行测定,得到盐酸四环素的标准吸收曲线和线性回归方程^[9],如图 1 所示。

表 1 不同浓度盐酸四环素溶液吸光度

浓度/(mg·L ⁻¹)	4.7000	7.5888	10.7630	13.8655
吸光度/A	0.076	0.157	0.246	0.333
浓度/(mg·L ⁻¹)	16.8256	19.8570	22.2820	
吸光度/A	0.416	0.501	0.569	

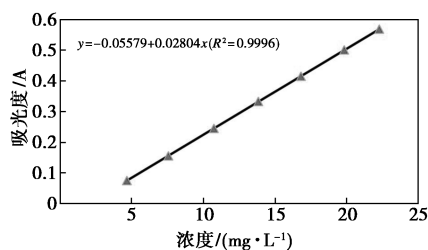


图 1 盐酸四环素的吸收光谱曲线图

(2) 载药微球的制备

称取一定量的盐酸四环素粉末,在不断搅拌的条件下,将其溶于一定体积的 HPG/PU 和 PU 水溶液中,待充分混合后,静置至溶液无气泡;将混合液逐滴滴入氯化钙溶液中,浸泡,待交联完全后取出;用蒸馏水洗净微球,置于培养皿中干燥。

(3) 载药微球的体外释药性能测定

先在锥形瓶中加入一定量干燥的载药微球,其后分别置于 50mL pH=1.4、7.4 和 10 的 PBS 中,并将锥形瓶置于恒温振荡器中,每隔一段时间取上清液,用紫外-可见分光光度计测定其吸光度值,并计算盐酸四环素的含量。

2 结果与讨论

2.1 HPG 含量对 HPG/PU 复合微球性能的影响

2.1.1 对 HPG/PU 复合微球成球性能的影响

HPG 含量对 HPG/PU 复合微球成球性能的影响如表 2 所示。由表可知,当 HPG 含量在 0.10%~0.30% 时,HPG/PU 复合微球球形较好,体积适中,且具有一定光泽;当 HPG 含量在 0.40% 及以上时,HPG/PU 复合微球球形较差。这是由于 HPG 中含有大量的羟基,很容易与水结合。当 HPG 的含量过多时,会使 HPG/PU 复合微球吸收大量的水分,水分子更易进攻氨基甲酸酯基团中的

羰基碳,使 PU 主链断裂,从而导致 HPG/PU 复合微球球形变差。

表 2 HPG 含量对 HPG/PU 复合微球成球性能的影响

HPG/%	PU 复合溶液的形态	成球情况
0	淡黄色透明溶液	球形好,呈乳白色
0.10	淡黄色透明溶液	球形好,呈乳白色有一定光泽
0.20	淡黄色透明溶液	球形好,呈乳白色有一定光泽,球体稍大
0.30	淡黄色透明溶液	球形较好,呈乳白色有一定光泽,球体稍大
0.40	淡黄色透明溶液	球形一般,呈乳白色有一定光泽,球体较大
0.50	淡黄色透明溶液	球形一般,呈乳白色,球体较大,少量球体破裂
0.60	淡黄色透明溶液	球形较差,呈乳白色有,球体较大,大量球体破裂

2.1.2 对 HPG/PU 复合微球溶胀性的影响

对不同含量 HPG 所制 HPG/PU 复合微球的溶胀度进行了测定,结果如图 2 所示。由图可知,随着 HPG 含量的增加,HPG/PU 复合微球溶胀度也不断增加。这是由于 HPG 中含有大量的羟基,很容易与水结合。HPG 的含量越多,越容易吸水溶胀。

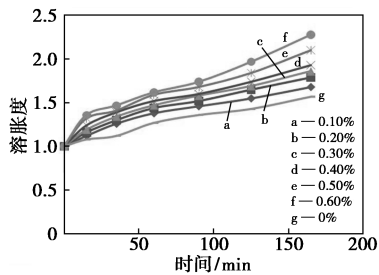


图 2 HPG 含量对 HPG/PU 复合微球溶胀性的影响

2.2 SEM 分析

对 PU 微球和 HPG/PU 复合微球(其中 HPG 含量为 0.10%)的形貌进行了 SEM 测试,结果如图 3 和图 4 所示。由图 3 可知,PU 微球的球形较好,球面无孔隙;球体内部呈实心,空隙较少。由图 4 可知,HPG/PU 复合微球的球形较好,球体表面有少许孔隙;球体中部有大量空隙,球体表面附近分布着很多腔道。综上可知,HPG/PU 复合微球的释药性能和降解性能较 PU 微球有很大的改善。这是由于 HPG/PU 复合微球表面存在空隙,这有利于水分的进入和药物的溶出。

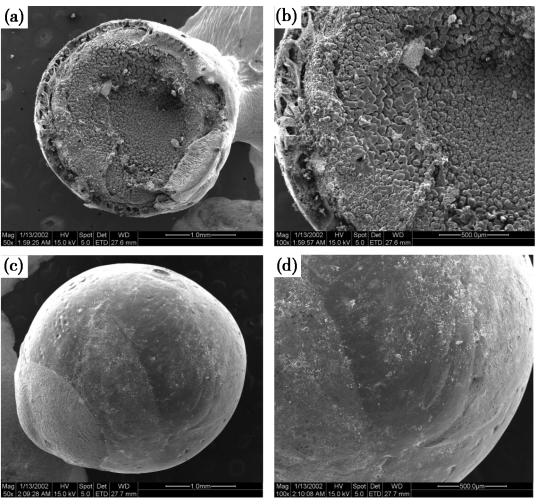


图 3 不同分辨率下 PU 微球的 SEM 图
[(a—b)剖面图;(c—d)全貌图]

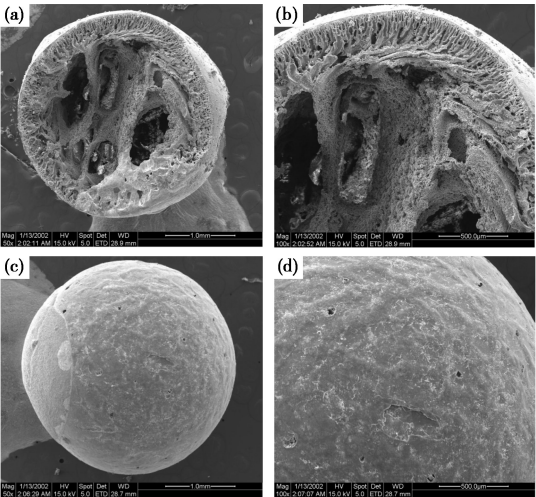


图 4 HPG/PU 微球剖面图(a—b)和
全貌图(c—d)的 SEM 图
[(a)×50;(b)×100;(c)×50;(d)×100]

2.3 pH 对 HPG/PU 复合微球降解率的影响

考察了 pH 对 HPG/PU 复合微球(其中 HPG 含量为 0.10%)降解率的影响,结果如图 5 所示。由图可知,HPG/PU 复合微球的降解率较 PU 微球的降解率好;其中,在碱性条件下[图 5(c)],PU 微球和 HPG/PU 复合微球的降解率都较大;在酸性条件下[图 5(a)],PU 微球和 HPG/PU 复合微球的降解率都较小。这是由于,在酸性条件下,溶液中存在大量 H⁺。而 H⁺由于体积小,很容易进入到分子内部。HPG 分子中含大量—OH,这些—OH 会相互作用,使得分子呈卷曲状态。当 H⁺进入到 HPG 分子中时,与—OH 作用形成—OH₂⁺,正电荷的—OH₂⁺间相互排斥,使得分子在一定程度上舒展开来。舒展开的 HPG 分子阻碍了水分子对 PU 中氨基甲酸酯的进攻,所以,在酸性条件下,HPG/

PU 复合微球的降解性较低。

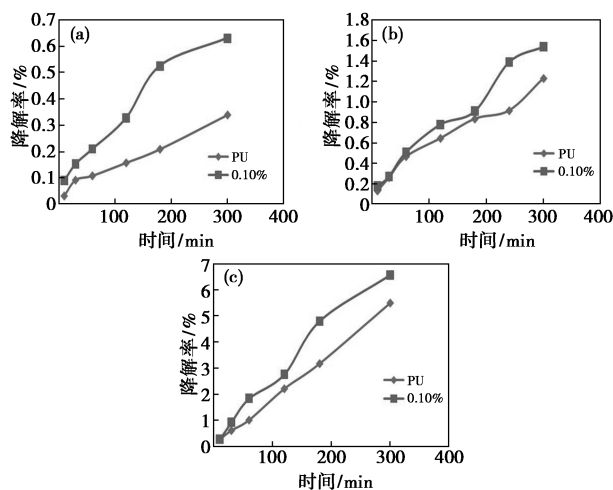


图 5 pH 对 HPG/PU 复合微球降解率的影响

[(a) pH=1.4; (b) pH=7.4; (c) pH=10]

2.4 载药性能分析

pH 对 PU 微球和 HPG/PU 复合微球释药性能的影响如图 6 所示。由图 6(a)可知,在酸性 PBS 中,PU 微球释药可达 40h 以上,在 30h 左右释药达到平衡;HPG/PU 复合微球在 4~11h 内发生突释,11h 左右达到释药平衡。由图 6(b)可知,在中性 PBS 中,PU 微球和 HPG/PU 复合微球的释药时间更短。HPG/PU 复合微球在 3~7h 内发生突释,10h 左右释药达到平衡;由图 6(c)可知,所有微球几乎在 10h 左右均达到释药平衡;在 5h 内,药物大量释放。且无论在酸性、中性还是碱性的 PBS 中,释药浓度都随 HPG 含量的增大而增大。由 SEM 图可知,PU 微球表面几乎无空隙,且内部的空隙也较

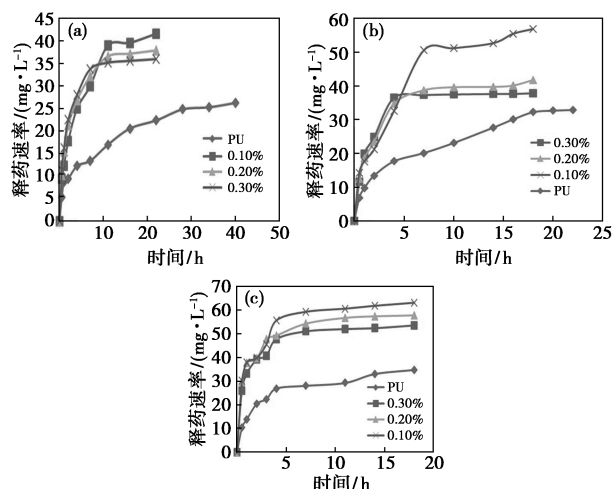


图 6 pH 对 PU 微球和 HPG/PU 复合微球释药

性能的影响

[(a) pH=1.4; (b) pH=7.4; (c) pH=10]

少,在相同时间内,PU 微球的释药速率较为缓慢。而 HPG/PU 复合微球表面有孔隙,所以释药速率较 PU 微球快;HPG 含量为 0.10% 的 HPG/PU 复合微球,内部呈部分中空结构,所以,当 HPG/PU 复合微球表面部分降解以后,首先会发生药物的突释,内部的药物开始释放,最后趋于稳定;HPG 含量为 0.20% 和 0.30% 的 HPG/PU 复合微球,内部呈中空结构。所以,当微球表面部分降解后,会发生突释,而后趋于稳定。

3 结论

(1) HPG 含量在 0.10%~0.30% 时,HPG/PU 复合微球形较好。且 HPG 含量越高,HPG/PU 复合微球溶胀度越大。

(2) 由 PU 微球和 HPG/PU 复合微球的 SEM 图可知,HPG/PU 复合微球的表面有空隙,内部呈中空状态;而 PU 微球表面几乎没有空隙,且内部呈实心状态。

(3) PU 微球和 HPG/PU 复合微球在碱性 PBS 中的降解率最大,酸性中最小;且 HPG/PU 复合微球的降解率均大于 PU 微球。

(4) PU 微球的释药速率较为缓慢;HPG/PU 复合微球的释药过程会发生突释;HPG/PU 复合微球的释药速率快于 PU 微球。

参考文献

- [1] 吴亚,赵攀,李凡,等.改性瓜尔压裂液的制备及性能研究[J].应用化工,2013,25(2):228-230.
- [2] Beer M, Wood P J, Weisz J. Carbohydrate polymers[J]. Journal of Polymer Research, 1999, 39(1): 377-380.
- [3] 王承学,黄桂华.羟丙基瓜尔胶的合成与表征[J].精细石油化工,2008,25(3):59-62.
- [4] 王全杰,王小海,张玉洲.水性聚氨酯的合成及在弹力皮革上的应用[J].西部皮革,2011,33(14):33-35.
- [5] Ma X Y, Zhang W D. Effects of flower-like ZnO nanowhiskers on the mechanical, thermal and antibacterial properties of waterborne polyurethane[J]. Polymer Degradation and Stability, 2009, 94(7): 1103-1109.
- [6] Boretos J W, Pierce W S. Segmented polyurethane: a new elastomer for biomedical applications[J]. Science, 1976, 15(4): 1481-1482.
- [7] 邱光美,徐静,申妍婷,等.聚氨酯/淀粉复合微球的制备及药物释放性能研究[J].化工新型材料,2011,39(10):88-90.
- [8] 强琳,袁林江,丁擎.缓冲液对微生物燃料电池产电性能影响研究[J].环境科学,2011,32(5):1524-1528.
- [9] 刘丰印.紫外分光光度法测定四环素片的含量[J].河北医学,2003,9(4):376-377.

收稿日期:2016-11-14