

利用液体弹珠制备可控制的缓释凝胶研究

韩 帅 王彩霞 贺拥军* 高健强

(西安科技大学化学与化工学院,西安 710054)

摘 要 通过简单滚动法制备得以盐酸环丙沙星和聚丙烯酰胺为核,疏水二氧化硅为壳的壳-核结构液体弹珠,并用于盐酸环丙沙星的缓释。研究了交联剂的用量、缓释介质以及液体弹珠的体积对盐酸环丙沙星缓释性能的影响。结果表明,将液体弹珠置于酸性溶液中,盐酸环丙沙星的释放浓度明显高于水,在 0.05mol/L HCl 溶液中,过硫酸铵用量为 0.06g,交联剂用量为 0.05g 条件下,制得的体积为 20 μ L 的液体弹珠的盐酸环丙沙星的释放率最高达到 96.57%,具有较好的药物释放性能。

关键词 液体弹珠,盐酸环丙沙星,聚丙烯酰胺,缓释,水凝胶

Study on preparation of controllable sustained-release hydrogel by liquid marbles

Han Shuai Wang Caixia He Yongjun Gao Jianqiang

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Xi'an University of Science and Technology, Xi'an 710054)

Abstract The ciprofloxacin hydrochloride and polyacrylamide hydrogels system with hydrophobic silica particles core and shell structures were prepared by simply rolling method and used to control sustained-release of ciprofloxacin hydrochloride. The effects of the amount of cross linker, the sustained-release medium and the volume of liquid marbles on the sustained-release property of ciprofloxacin hydrochloride was investigated. The results showed that the release concentration of ciprofloxacin hydrochloride of liquid marbles in acidic solution was significantly higher than that in water. Under the conditions of 0.06g ammonium persulfate and 0.05g cross-linking agent in 0.05mol/L HCl solution, the release rate of ciprofloxacin hydrochloride from 20 μ L liquid marbles was 96.57%, which perform the highest release rate.

Key words liquid marble, ciprofloxacin hydrochloride, polyacrylamide, sustained-release, hydrogel

液体弹珠是被超疏水微米或纳米级的颗粒所包覆所形成的不润湿液体微珠,可以稳定的置于液体或者固体表面,所形成的这种液体微珠能够有效降低粒子与基底之间的粘附力^[1-6]。自 Aussillous 和 Quéré 制备得到液体弹珠以来^[7],由于液体弹珠所表现出的不润湿、不粘合的优良性能已应用于气体和 pH 感应、微反应器以及生物等领域^[8-12]。

盐酸环丙沙星是新一代的氟喹诺酮类合成抗菌药,由于其抗菌活性高、抗菌谱广等优点,广泛应用于皮肤和关节感染、呼吸道感染及脑膜炎球菌的预防^[13],但是其较短的消除半衰期严重影响了其的药物性能,因此各种缓释材料,如物粘附剂、漂浮基质

剂以及水凝胶等用来延长其消除半衰期^[14-15],其中水凝胶是三维交联网络的聚合物能够极大的溶胀在水中而被广泛应用^[16]。水凝胶在水中所表现出来的溶胀但不溶解的优良性能可用于药物负载,随后药物通过扩散的方法释放到外部介质中^[17]。Barbara 等^[18]制备了环糊精-琼脂水凝胶,研究了其在环丙沙星药物传递过程中的协同作用及其抗菌作用。Maziad 等^[19]采用辐射的方法制备了具有抗菌性能的水凝胶,并应用于环丙沙星的药物传递。然而,这些用于缓释水凝胶的制备过程相对比较复杂。本研究采用简单的方法,制备了内核为盐酸环丙沙星水凝胶的液体弹珠,并应用于盐酸环丙沙星的缓释。

基金项目:国家自然科学基金(50572088)

作者简介:韩帅(1991-),男,硕士,主要研究方向为材料学。

联系人:贺拥军(1967-),男,博士生导师,主要研究纳米材料学。

通过精确控制液体弹珠的体积来控制盐酸环丙沙星的负载量,通过控制交联剂的用量和缓释体系来控制盐酸环丙沙星的释放量。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

超疏水二氧化硅,江西惠明化学试剂厂;*N,N*-亚甲基双丙烯酰胺(MBA)、丙烯酰胺(AM),均为分析纯,天津福辰化学试剂厂;过硫酸铵(APS,分析纯),广东光华科技股份有限公司;盐酸环丙沙星(纯度 $\geq 99.54\%$),上海三维制药有限公司;盐酸(HCl, 36%~38%,分析纯),洛阳昊华化学试剂有限公司;蒸馏水,国药集团化学试剂有限公司。

微量进样器(100 μ L型),宁波市镇海三爱仪器厂;尼康照相机(D300型),尼康株式会社;扫描电子显微镜(SEM, S-4800型),日本日立公司;紫外-可见分光光度计(UV-Vis, TU-1901型),北京普析通用仪器有限公司。

1.2 液体弹珠的制备

称取 90mg 盐酸环丙沙星溶于 100mL 蒸馏水中待用。称取 0.02g 过硫酸铵,0.1g 聚合物单体丙烯酰胺与 0.01g *N,N*-亚甲基双丙烯酰胺完全溶于 10mL 上述药溶液体系中。改变盐酸环丙沙星溶解介质(蒸馏水、HCl 溶液)、引发剂(过硫酸铵)和交联剂(*N,N*-亚甲基双丙烯酰胺)的量来研究盐酸环丙沙星的药物缓释特性。

采用微量进样器(100 μ L型,宁波市镇海三爱仪器厂)称取一定量的含有盐酸环丙沙星的聚丙烯酰胺体系置于疏水二氧化硅颗粒层上,缓慢滚动药溶液体系使液体完全被疏水颗粒所包覆,最后形成了液体弹珠。将制得的液体弹珠放在密闭容器内,4h 之后液体弹珠凝胶完成,即制得内核为盐酸环丙沙星水凝胶的液体弹珠(以下简称为液体弹珠)。

1.3 样品的测试

采用尼康照相机(D300型,尼康株式会社)对样品的外观进行拍摄。称取含有盐酸环丙沙星的液体弹珠,分别置于一定体积的蒸馏水、0.01mol/L 和 0.05mol/L 的 HCl 中,在相同的缓释时间和外界环境下研究其缓释,采用紫外-可见分光光度计(UV-Vis, TU-1901型,北京普析通用仪器有限公司)测量盐酸环丙沙星释放浓度的变化。

含有盐酸环丙沙星的液体弹珠药物释放率计算见式(1)^[20]。

$$\frac{M_t}{M_0} = \frac{4\pi R_0^2 \int_0^t -D(R=R_0) \frac{\partial C}{\partial R} \Big|_{R=R_0} dt}{M_0} \quad (1)$$

式中, M_t 为 t 时刻药物的累积释放量, μ g; M_0 为初始的药物负载量, μ g; R_0 是液体弹珠的半径, μ L; C 为浓度, μ g/mL; t 为时间,h; $D(R)$ 为扩散系数。

2 结果与讨论

2.1 液体弹珠的 SEM 和外形分析

液体弹珠的 SEM 图(左)和外形图(右)见图 1。从 SEM 图可以看出,制得的液体弹珠外部被疏水粉包裹。观察其外形图可知液体弹珠表面较光滑,刚性较好,表面能较高,使液/气界面与基底的距离达到最大值,实现了液滴在基板表面自由地滚动,从而形成液体弹珠^[21],液体弹珠体积为 20 μ L,而低表面能的颗粒由于吸附在液滴表面使整个液滴的表面能降低。

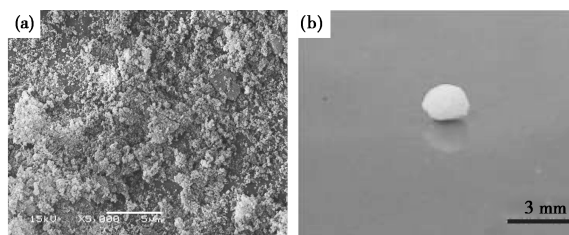


图1 液体弹珠的 SEM 图(左)和外形图(右)

2.2 交联剂用量对缓释的影响

制得的液体弹珠内部为凝胶结构,在外部包覆疏水二氧化硅条件下,部分疏水二氧化硅离子镶嵌到了凝胶内部,使疏水二氧化硅离子之间的距离变大。在液体弹珠置于水中条件下,由于凝胶的密度比水大,液体弹珠会进入水中,水分子润湿液体弹珠表面进入凝胶内部,随后凝胶中高分子链发生松弛,整个高分子链在水中伸展,凝胶网络溶胀^[22]。最后药物通过扩散的方式进入外界水环境中。

以 *N,N*-亚甲基双丙烯酰胺为交联剂,分析交联剂不同用量,在蒸馏水和 0.05mol/L HCl 溶液条件下,体积为 20 μ L 的液体弹珠盐酸环丙沙星的释放浓度曲线见图 2。从图可以看出,体积为 20 μ L 的液体弹珠在相同的缓释时间内,不论是在蒸馏水还是在 0.05mol/L HCl 溶液条件下,随着 *N,N*-亚甲基双丙烯酰胺用量的增加以及缓释时间的增加,盐酸环丙沙星释放到外部介质的浓度都呈上升趋势,但是盐酸环丙沙星释放到外部介质的浓度,并没有随着 *N,N*-亚甲基双丙烯酰胺用量的增加而增加,

而是呈降低态势,在 N,N -亚甲基双丙烯酰胺用量为 0.05g ,缓释时间为 25h 条件下,在蒸馏水和 0.05mol/L HCl 溶液中,盐酸环丙沙星释放到外部介质的浓度分别为 $2.18\mu\text{g/mL}$ 、 $3.82\mu\text{g/mL}$ 。这是因为液体弹珠内部为凝胶体系,随着交联剂用量的增加,液体弹珠分子链的交联密度增加,只有少量的水分子能够扩散到高度交联的网络中,导致溶胀能力降低^[23],从而影响药物扩散并减缓缓释。

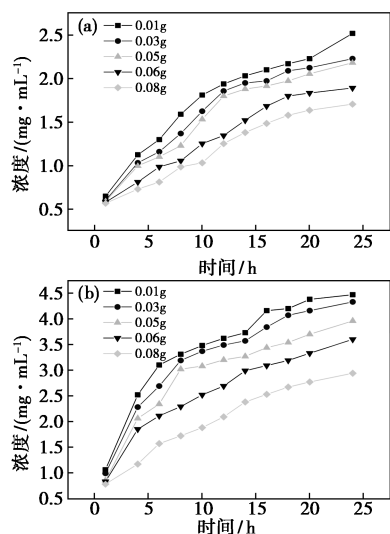


图 2 交联剂不同用量液体弹珠盐酸环丙沙星的释放浓度曲线图

[(a)蒸馏水;(b)0.05mol/L HCl 溶液]

2.3 缓释介质对缓释的影响

不同缓释介质,相同交联剂用量,过硫酸铵用量为 0.06g 条件下,液体弹珠盐酸环丙沙星的释放浓度曲线见图 3。从图可以看出,随着缓释时间的增加,液体弹珠盐酸环丙沙星的释放浓度呈增长态势,在过硫酸铵用量为 0.06g ,相同的缓释时间为 25h 和交联剂用量为 0.05g 条件下,液体弹珠盐酸环丙沙星的释放浓度分别为 $1.73\mu\text{g/mL}$ 、 $3.78\mu\text{g/mL}$,液体弹珠盐酸环丙沙星在酸性溶液中的释放浓度比蒸馏水中大的多。这是因为,一方面,制得的液体弹珠以聚丙烯酰胺为核心,在环境中氢离子浓度增加

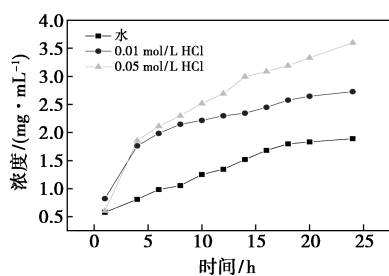


图 3 缓释介质不同液体弹珠盐酸环丙沙星的释放浓度曲线图

条件下,聚丙烯酰胺骨架上的氨基被质子化^[24],改善了体系的溶胀性能,从而提高了药物缓释性能;另一方面,环丙沙星在酸中的溶解度大于蒸馏水,因此在酸中比在蒸馏水中具有更高的释放浓度。

2.4 液体弹珠体积对缓释的影响

在 0.05mol/L HCl 溶液中,交联剂用量为 0.05g ,过硫酸铵用量为 0.06g ,液体弹珠体积分别为 $20\mu\text{L}$ 、 $30\mu\text{L}$ 、 $40\mu\text{L}$ 、 $50\mu\text{L}$ 条件下,液体弹珠盐酸环丙沙星的释放率曲线见图 4。从图可以看出,在 0.05mol/L HCl 溶液中,过硫酸铵用量为 0.06g ,交联剂用量为 0.05g 条件下,不同体积液体弹珠的盐酸环丙沙星的释放率随着缓释时间的增加呈增长态势,体积为 $20\mu\text{L}$ 的液体弹珠盐酸环丙沙星的释放率最高达到 96.57% 。因此,可以通过控制液体弹珠的体积来提高盐酸环丙沙星的负载量,从而提高盐酸环丙沙星的释放效率^[25]。

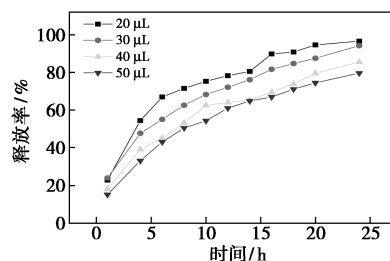


图 4 液体弹珠盐酸环丙沙星的释放率曲线图

3 结论

成功制备了以盐酸环丙沙星和聚丙烯酰胺为核,疏水二氧化硅为壳的壳核结构的缓释水凝胶液体弹珠,研究了液体弹珠盐酸环丙沙星在不同介质、不同交联剂用量条件下的缓释性能。在 0.05mol/L HCl 溶液中,过硫酸铵用量为 0.06g ,交联剂用量为 0.05g 条件下,制得的体积为 $20\mu\text{L}$ 的液体弹珠的盐酸环丙沙星的释放率最高达到 96.57% ,在液体弹珠置于酸性溶液体积条件下盐酸环丙沙星的释放浓度明显高于水中。可以通过控制液体弹珠的体积来提高盐酸环丙沙星的负载量,从而提高盐酸环丙沙星的释放效率,提供了一种简便的药物释放材料的制备方法。

参考文献

- [1] Quéré D. Non-sticking drops[J]. Reports on Progress in Physics, 2005, 68(11): 2495-2532.
- [2] Aussillous P, Quéré D. Properties of liquid marbles[J]. Proceedings of the Royal Society A Mathematical Physical & Engineering Sciences, 2000, 456(1966): 149-162.

- gineering Sciences, 2006, 462(462): 973-999.
- [3] Bormashenko Edward. New insights into liquid marbles[J]. Soft Matter, 2012, 8(43): 11018-11021.
- [4] Mchale G, Newton M I. Liquid marbles: principles and applications[J]. Soft Matter, 2011, 7(12): 5473-5481.
- [5] Fujii S, Murakami R. Smart particles as foam and liquid marble stabilizers[J]. KONA Powder Particle J, 2008, 26: 153-166.
- [6] Bormashenko E. Liquid marbles: properties and applications[J]. Current Opinion in Colloid & Interface Science, 2011, 16(4): 266-271.
- [7] Aussillous P, Quéré D. Liquid marbles[J]. Nature, 2001, 411(6840): 924-927.
- [8] Tian J, Arbatan T, Li X, et al. Liquid marble for gas sensing[J]. Chemical Communications, 2010, 46(26): 4734.
- [9] Fujii S, Suzuki M, Armes S P, et al. Liquid marbles prepared from pH-responsive sterically stabilized latex particles[J]. Langmuir, 2011, 27(13): 8067-8074.
- [10] Xue Y, Wang H, Zhao Y, et al. Magnetic liquid marbles: a "Precise" miniature reactor[J]. Advanced Materials, 2010, 22(43): 4814-4818.
- [11] Arbatan T, Li L, Tian J, et al. Liquid marbles as micro-bioreactors for rapid blood typing[J]. Advanced Healthcare Materials, 2012, 1(1): 80-83.
- [12] Tian J, Fu N, Chen X D, et al. Respirable liquid marble for the cultivation of microorganisms[J]. Colloids and Surfaces B: (Biointerfaces), 2013, 106(1): 187-190.
- [13] Remington J P, Gennaro A R. Remington: the science and practice of pharmacy[J]. Journal of Pharmacy Technology Jpt Official Publication of the Association of Pharmacy Technicians, 2005, 22(2): 133-134.
- [14] Jones M N, Song Y H, Kaszuba M, et al. The interaction of phospholipids liposomes with bacteria and their use in the delivery of bactericides[J]. J Drug Target, 1997, 5: 25-34.
- [15] Ditzio V, Karlgard C, Lilge L, et al. Localized drug delivery using crosslinked gelatin gels containing liposomes: factors influencing liposome stability and drug release[J]. J Biomed Mater Res, 2000, 51: 96-106.
- [16] Ahmed E M. Hydrogel: preparation, characterization, and applications: a review[J]. Journal of Advanced Research, 2015, 6(2): 105-121.
- [17] Hoare T R, Kohane D S. Hydrogels in drug delivery: progress and challenges[J]. Polymer, 2008, 49(8): 1993-2007.
- [18] Barbara Blanco Fernandez, Lopez Viota M, Concheiro A, et al. Synergistic performance of cyclodextrin-agar hydrogels for ciprofloxacin delivery and antimicrobial effect[J]. Carbohydrate Polymers, 2011, 85(4): 765-774.
- [19] Maziad N A, El Hamouly S, Zied E, et al. Radiation preparation of smart hydrogel has antimicrobial properties for controlled release of ciprofloxacin in drug delivery systems[J]. Asian Journal of Pharmaceutical & Clinical Research, 2015, 8(3): 193-200.
- [20] 黄建敏, 王文俊, 李伯耿, 等. 球形扩散控制体系中药物释放的建模及优化[J]. 高校化学工程学报, 2014(3): 618-625.
- [21] 卢荣杰, 魏玮, 陈泽锐, 等. 聚(环三磷腈-co-4,4'-(9-芴)二苯酚)微球的制备及其稳定液体弹珠的性能研究[J]. 高分子学报, 2015(12): 1421-1426.
- [22] Ensore D J, Hopfenberg H B, Stannett V T. Effect of particle size on the mechanism controlling n-hexane sorption in glassy polystyrene microspheres[J]. Polymer, 1977, 18(8): 793-800.
- [23] Kabiri K, Omidian H, Hashemi S A, et al. Synthesis of fast-swelling superabsorbent hydrogels: effect of crosslinker type and concentration on porosity and absorption rate[J]. European Polymer Journal, 2003, 39(7): 1341-1348.
- [24] Younes A A, Elmaghrabi H H, Ali H R. Novel polyacrylamide-based solid scale inhibitor[J]. Journal of Hazardous Materials, 2017, 334(1): 1-9.
- [25] Chandrasekaran S K, Paul D R. Dissolution-controlled transport from dispersed matrixes[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1982, 71(12): 1399-1402.

收稿日期: 2018-02-01

修稿日期: 2019-03-17

(上接第 261 页)

- [5] 孙璐, 辛宪涛, 于鹏. 纳米 SiO_2 改性沥青混合料的路用性能[J]. 公路交通科技, 2013, 30(8): 1-5.
- [6] 刘大梁, 岳爱军, 陈琳. 纳米碳酸钙改性沥青及混合料性能研究[J]. 长沙交通学院学报, 2004, 20(4): 70-72.
- [7] 高丽, 徐松, 李玉环, 等. LDHs/紫外吸收剂复合改性对沥青性能的影响研究[J]. 武汉理工大学学报, 2015, 37(1): 45-50.
- [8] 何东坡, 李欣, 姜利, 等. 纳米 TiO_2 晶体类型对沥青抗紫外老化性能影响的研究[J]. 中外公路, 2013, 33(2): 243-246.
- [9] 李汶卒, 余剑英, 邢颖, 等. 超分子紫外阻隔材料改性沥青的研究与应用[C]. 杭州:《石油沥青》编辑部、中国石化炼油销售有限公司, 2014.
- [10] 中华人民共和国交通运输部. JTG E20-2011 公路工程沥青及
- 沥青混合料试验规程[S]. 北京: 人民交通出版社, 2011.
- [11] 樊亮, 魏建明, 张玉贞, 等. 矿粉对沥青胶浆的性质影响及作用机理[J]. 建筑材料学报, 2014, 17(6): 1096-1101.
- [12] 李雯婵, 樊亮, 林荔萍. SBS 掺量对改性沥青性能的影响, 山东交通科技, 2009(1): 35-37.
- [13] George Wypych. 填料手册[M]. 北京: 中国石化出版社, 2002.
- [14] 樊亮, 胡家波, 李永镇, 等. 不同温拌剂对沥青粘弹性、疲劳性能的影响[J]. 武汉理工大学学报(交通科学与工程版), 2015, 39(2): 320-324.
- [15] 叶奋, 黄彭. 强紫外线辐射对沥青路用性能的影响[J]. 同济大学学报(自然科学版), 2005, 33(7): 909-913.

收稿日期: 2018-03-12

修稿日期: 2019-03-13