

文章编号:1673-1689(2006)03-0029-04

可降解淀粉微球的性能研究

李静茹, 金征宇

(江南大学 食品学院, 江苏 无锡 214036)

摘要:以可溶性淀粉为原料,反相乳液聚合法合成可降解淀粉微球,并测定了它的粒度分布、红外光谱、降解性、载药性等。结果表明:可降解淀粉微球的平均粒径为 $15.423\mu\text{m}$,94%分布在 $1\sim 50\mu\text{m}$,8 h 后被淀粉酶降解 11.72%~24.58%,淀粉微球具有很好的可降解性。

关键词:可溶性淀粉;可降解淀粉微球;粒度分布;降解性能

中图分类号:Q 539.1

文献标识码:A

Study on the Preparation and Properties of Degradable Starch Microspheres

LI Jing-ru, JIN Zheng-yu

(School of Food Science and Engineering, Southern Yangtze University, Wuxi 214036, China)

Abstract: Soluble starch was used as raw materials. Degradable starch microspheres(DSMs) were synthesized by the way of reversed-phase emulsion polymerization. Particle size distribution, IR spectrum and degradability of skeleton were investigated. The result showed: mean diameter of synthesized DSMs was $15.423\mu\text{m}$. 94% of the microspheres were distributed at a range of between $1\sim 50\mu\text{m}$ and 11.72%~24.58% were degraded by starch enzyme after 8 h. Synthesized DSMs by the way of reversed-phase emulsion polymerization had good degradability.

Key words: soluble starch; DSMs; particle size distribution; degradability

近几十年来,合成可生物降解高分子材料作为缓控释制剂的研究日益受到重视^[1]。由于这些聚合物具有能被人体重新吸收的功能,与不可降解的聚合物控释体系相比它们具有释放速率更为稳定、更适合不稳定物质的释放要求。目前研究者们已经掌握了大量的具有不同降解速率的可生物降解材料,如聚酯、聚氨基酸、聚酸酐以及它们的共聚物等,它们主要应用在微球和微囊控释体系中^[2]。淀粉基微球在众多的控释剂中具有独特的优点:生

物降解性,生物相容性,降解速度可以调节,无毒,无免疫原性,贮存稳定,淀粉来源充足、价格低廉、与药物之间相互无影响,符合给药系统的各项要求^[3-4]。在医药领域、生物工程领域、食品领域和化工领域已经显示出了良好的应用前景。本文用反相乳液聚合^[5]法合成可降解淀粉微球,通过显微镜观察了合成微球的外观,通过红外光谱证实了交联反应的发生,测定了淀粉微球的骨架降解性能和吸附载药性能。

收稿日期:2005-05-07; 修回日期:2005-09-31.

基金项目:国家自然科学基金项目(20376029).

作者简介:李静茹(1980-),女,河南洛阳人,碳水化合物与生物技术硕士研究生.

1 材料与方法

1.1 试验材料与仪器

可溶性淀粉(分析纯);大豆色拉油(市售);Span60(化学纯);环氧氯丙烷(分析纯);2 mol/L的NaOH溶液;HAc-NaAc(pH4.5)的缓冲液;DNS试剂;淀粉葡萄糖苷酶(无锡酶制剂厂产品)。

JB300-D型强力电动搅拌机(上海标本模型厂产品);Mastersizer2000激光粒度分析仪(英国马尔文仪器公司产品);生物显微镜(重庆光电仪器有限公司产品);Nexus FT-IR Spectrometer(美国Thermo Nicolet公司制造);TDL-5台式离心机(上海精密仪器有限公司制造);真空干燥箱(上海医疗器械五厂制造)。

1.2 试验方法

1.2.1 淀粉微球的合成方法 油相的制备:取100 mL的植物油,加入0.4 g的乳化剂,在60 ℃的恒温水浴中加热搅拌到乳化剂完全溶解后,把油相倒入250 mL的三口烧瓶中,放入50 ℃的恒温水浴中待用^[6-7]。

水相的制备:取4 g可溶性淀粉,加入20 mL蒸馏水,调匀,用2 mol/L的NaOH溶液调pH值为12,放在电炉上煮沸至透明,冷却到35 ℃待用。

把制备好的水相逐滴加入油相中,控制一定的搅拌速度,用显微镜检测乳滴的分散达到要求后,加入12 mL交联剂,交联反应18 h,离心分离出微球,用环己烷洗去残余油相,接着依次用乙醇和丙酮洗涤数次,所得DSMs40 ℃真空干燥过夜,密封保藏。

1.2.2 表观性能的测定 用超声波将DSMs分散在生理盐水中,用显微镜观察DSMs的外观形态^[4]。

1.2.3 粒度分布 用Mastersizers2000(Malvern Instrument Ltd)测定微球的粒径及分布。

1.2.4 DSM交联反应的鉴定 通过红外图谱来验证微球是否发生了交联^[8]。

1.2.5 骨架的降解性能 精确称取0.100 2 g在80 ℃烘干至恒重的无水葡萄糖,配置葡萄糖标准溶液质量浓度为0.100 2 mg/mL,分别取上述标准溶液0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2、1.4 mL于25 mL刻度试管中,加入1.5 mL DNS试剂,在沸水浴中煮沸10 min,补水到25 mL,以蒸馏水做空白,做标准曲线^[8-10]。

取0.3 g DSMs,加入95 mL的HAc-NaAc(pH 4.5)的缓冲液,加入5 mL的淀粉葡萄糖苷酶,

于37 ℃降解。隔一定时间取样,3,5-二硝基水杨酸比色法^[11]测定葡萄糖的含量。以含有DSMs的煮沸酶液做空白。同时以可溶性淀粉的酶降解性作为对照。分别测定了不同粒径大小和不同交联剂用量的DSMs骨架降解性能,并测定了降解率。降解率=(葡萄糖的质量×稀释倍数×0.9/淀粉微球的重量)×100%

1.2.6 载药性能 以亚甲基蓝染料为模型药物,将DSMs分散于已知浓度的亚甲基蓝水溶液中,控制球药比分别为5:1、10:1、20:1、30:1(质量比),当达到吸附平衡后,高速离心出微球,测定上清液中亚甲基蓝的含量^[4,12]。

载药量=(加入的亚甲基蓝质量-上清液中亚甲基蓝质量)/微球质量;

载药率=(加入的亚甲基蓝质量-上清液中亚甲基蓝质量)/加入的亚甲基蓝质量×100%

1.2.7 贮藏稳定性 将制得的DSMs在室温、相对湿度为75%的条件下和室温密封于干燥器中分别贮存3个月,检查DSMs表面状态和粒度分布。

2 结果与分析

2.1 表观性能

通过显微镜观察看出微球呈球形,分散良好无粘连。

2.2 粒度分布

从图1可以看出DSMs的粒度分布较窄,基本呈正态分布。从测试结果知DSMs的平均粒径为15.423 μm,符合肺部靶向给药的要求^[4]。

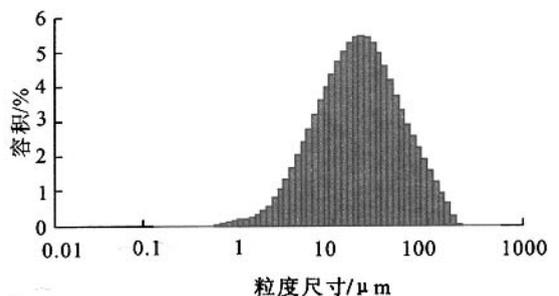


图1 可降解淀粉微球的粒度分布图

Fig.1 Particle size distribution of DSM

2.3 DSMs交联反应的鉴定

从图2微球的红外图谱可以看出3400 cm⁻¹波数的羟基峰发生了明显的变化,表明淀粉的部分羟基发生了交联反应,因此羟基峰变窄。同时作者还用合成的淀粉微球放在水中煮沸^[13]不糊化,由此推出淀粉微球合成过程中与交联剂发生了交联反应。

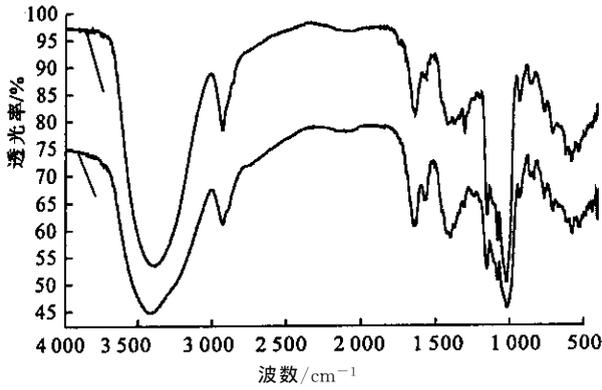


图 2 DSMs 和淀粉原样的红外图谱

Fig. 2 IR spectrum of DSMs and starch sample

2.4 DSMs 骨架降解性能测定

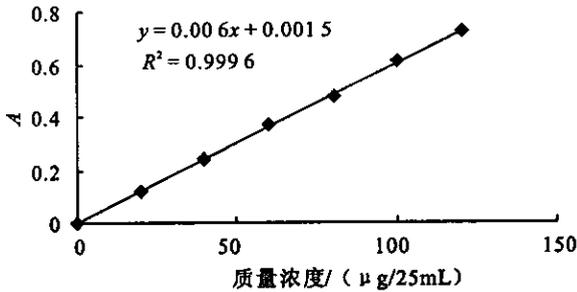


图 3 葡萄糖标准曲线

Fig. 3 The standard curve of glucose

从图 4 和图 5 可以看出,淀粉原料与 DSMs 的酶解曲线有显著的不同,淀粉原料在 3 h 基本降解完全,曲线呈现平台,DSM 的降解比较慢,在 8 h 后还在继续上升,可以估算出 DSMs 的降解率约为 11.27%~24.58% (文献[9]报道的不考取代度的影响降解率约为 24%)。随着平均粒径的增大,DSMs 的酶解速率略有下降,可能是小球的比表面积比较大,与酶的接触位点多,降解的速率加快。交联剂用量对酶解的速率有比较明显的影响,较量剂用量的增大,酶解速率明显下降,可能是交联剂用量大,发生交联的淀粉羟基增多,DSMs 的表面变的致密,淀粉酶不易穿透。同时还可以看出淀粉微球的降解分为两个阶段,前一阶段降解速度较快,后一阶段降解速度较慢,可能是交联作用的不均匀性和微球粒径的不均一性所致。

2.5 载药性能

作者测得的 DSMs 对亚甲基蓝的载药量随着球药比的增大而减小,载药率随着球药比的增大而增大,当球药质量比为 30 : 1 时载药量为 9.356 mg/g DSMs,载药率为 28.012%,与文献相比偏低^[12]。

万方数据

2.6 稳定性考察

室温相对湿度为 75% 的条件下贮存的 DSMs 由于湿度较大表面发霉,聚集在一起。室温密封于干燥器中的 DSMs 没有明显的变化。

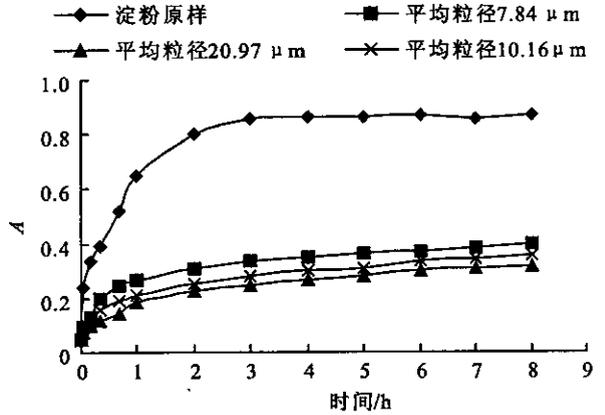


图 4 不同粒径大小的 DSMs 骨架降解曲线

Fig. 4 The curve of skeleton degradation of DSMs of different mean diameter

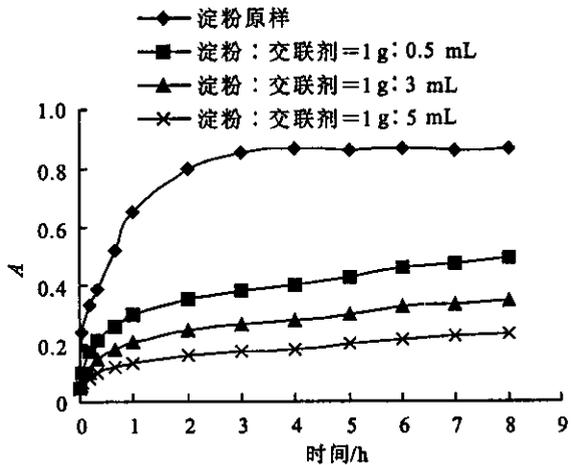


图 5 不同交联剂用量的 DSM 骨架降解曲线

Fig. 5 The curve of skeleton degradation of DSM of different linking agent quantity

3 展望

可降解淀粉微球是一类极具开发潜力的产品,目前国内还没有工业化生产的报道。作者合成的 DSMs 的平均粒径相对较大,淀粉微球的粒径如果达到纳米量级后,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^[14]。目前淀粉微球的应用主要在医药和生物工程方面,笔者认为淀粉微球在功能食品领域和精细化工领域也将有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] 杨万兴. 中药缓控释制剂的研究进展[J]. 激光杂志, 2004, 25(3): 94-95.
- [2] 王伟, 杨永新, 李岩. 微球的缓释特性研究进展[J]. 西北药学杂志, 2004, 19(3).
- [3] 陆彬主. 药物新剂型与新技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998.
- [4] 屠锡德, 张均寿, 朱家璧. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002(3).
- [5] 崔正刚, 殷福珊. 微乳化技术及应用[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 1999.
- [6] Mao Shi-rui, Chen Jian-ming, Wei Zhen-ping, et al. Intranasal administration of melatonin starch microspheres[J]. **International Journal of Pharmaceutics**, 2004, 272: 37-43.
- [7] Illum L, Fisher A N, Jabbal-Gill I. Bioadhesive starch microspheres and absorption enhancing agents act synergistically to enhance the nasal absorption of polypeptides[J]. **International Journal of Pharmaceutics**, 2001, 222: 109-119.
- [8] 王晋, 胡新, 侯新朴. 可生物降解-淀粉纳米粒的研究[J]. 中国药学杂志, 2001, 36(4): 255-258.
- [9] 侯新朴, 唐晓峰, 胡新, 等. 新型药物载体-淀粉微球的合成及载药研究[J]. 齐齐哈尔轻工大学学报, 1993, 9(4): 17-24.
- [10] Ghania Hamdi, Gilles Ponchel, Dominique Duchene. An original method for studying in vitro the enzymatic degradation of cross-linked starch microspheres[J]. **Journal of controlled release**, 1998, 55: 193-201.
- [11] 张惟杰. 糖复合物生化研究技术[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 1999.
- [12] 于九皋, 刘延奇. 淀粉微球吸附性能的研究[J]. 离子交换与吸附, 1996, 12(2): 124-128.
- [13] 张燕萍. 变性淀粉制造与应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2001.
- [14] 谢彩锋, 杨连生, 高群玉. 纳米淀粉微球的制备及其在生物医药中的应用. 现代化工, 2004, 24(9): 62-65.

(责任编辑: 杨 萌)

(上接第 28 页)

- [7] 黄振鹏. 用 β 甘露聚糖酶改善单胃动物对大豆的利用[J]. 中国兽医科技, 2002, (4): 6-8.
- [8] 余红英, 孙远明, 王炜军, 等. 枯草芽孢杆菌 SA-22 β -甘露聚糖酶的纯化及其特性(英文)[J]. 生物工程学报, 2003, 19: 327-331.
- [9] 崔福绵, 石家骥. 枯草芽孢杆菌中性 β 甘露聚糖酶的产生及性质[J]. 微生物学报, 1999, 39: 60-63.
- [10] 杨文博, 佟树敏, 沈庆. 地衣芽孢杆菌 β 甘露聚糖酶的纯化及酶学性质[J]. 微生物学通报, 1995, 22: 338-342.
- [11] 田新玉, 徐毅, 马延和, 等. 嗜碱芽孢杆菌 N₁₆₋₅ β -甘露聚糖酶的纯化与性质[J]. 微生物学报, 1993, 32: 115-121.
- [12] Yamaura L, Matsumoto T, Funatsu M, et al. Physiological effects of soybean seed lipoxygenases on insects [J]. **Agric Biol Chem**, 1990, 54: 2425-2427.
- [13] Araki T, Tamaru Y, Morishita T. β -1,4-Mannanases from marine bacteria, *Vibrio spp.* MA-129 and MA-138[J]. **J Gen Appl Microbiol**, 1992, 38: 343-351.
- [14] 朱劭, 邬敏辰. 酸性 β 甘露聚糖酶的固体发酵和一般特性[J]. 生物技术, 2003, 13(2): 30-32.
- [15] 王和平, 范文斌, 张七斤, 等. 里氏木霉 RutC-30 β 甘露聚糖酶的制备与纯化方法的研究[J]. 内蒙古农业大学学报: 自然科学版, 2003, 24(3): 44-48.
- [16] Oda Y, Tonomura K. Characterization of β mannanase and β mannosidase secreted from the yeast *Trichosporon cutaneum* JCM 2947[J]. **Lett Appl Microbiol**, 1996, 22: 173-178.
- [17] 吴襟, 何秉旺. 诺卡氏菌形放线菌 β 甘露聚糖酶的纯化和性质[J]. 微生物学报, 2000, 40: 69-74.
- [18] 陈毓荃. 生物化学实验方法和技术[M]. 北京: 科学出版社, 2002.
- [19] Talbot G, Sygusch J. Purification and characterization of thermostable β mannanase and α -galactosidase from *Bacillus stearothermophilus*[J]. **Appl Environ Microbiol**, 1990, 56: 3505-3510.
- [20] 张龙翔, 张文芳, 李令援. 生化实验方法和技术[M]. 北京: 高等教育出版社, 1997. 140-142.

(责任编辑: 李春丽)