

空心多孔纳米 SiO₂ 载体材料的载药方法研究

汪波¹ 文利雄^{2*} 李雪光² 程鹏³ 陈建峰^{2,3}

(北京化工大学 1. 化学工程学院; 2. 纳米材料先进制备技术与应用科学教育部重点实验室;
3. 教育部超重力工程研究中心, 北京 100029)

摘要: 研究了利用蒸发溶剂法、反溶剂法和超临界流体技术将阿维菌素包埋到空心多孔纳米 SiO₂ 载体中的工艺过程, 并利用热分析仪、智能溶出仪、紫外分光光度计等对其整体载药量、载体内、外载药量分布以及载药后的缓释性能进行了分析。结果表明: 用超临界流体包埋法制备的阿维菌素纳米控释剂(Av-PHSN)的整体载药量和内部载药量均为最大, 缓释效果最好。反溶剂法和蒸发溶剂法制备的 Av-PHSN 载药量虽然不如超临界包埋法高, 但工艺流程简单, 能耗小, 在最优操作条件下也能获得较满意的整体载药量和载体内部载药量。

关键词: 空心多孔纳米 SiO₂ 球; 药物负载; 蒸发溶剂; 反溶剂; 超临界流体

中图分类号: TQ450.6

引言

本研究前期工作开发的多孔空心纳米 SiO₂ 球 (PHSN) 是一种新型的无机多孔纳米惰性材料, 其平均粒径约 100 nm, 壁厚约 15 nm, 孔径约 4.5 nm^[1]。它不与活性成分反应, 且环境友好, 并具有可调控的纳米级规则孔道及颗粒大小, 可作为活性物质的“微型控释载体”。由于这类材料的空心部分可容纳大量的客体分子或大尺寸的客体, 可以产生一些奇特的基于微观“包裹”效应的性质^[2], 使得无毒、空心多孔 SiO₂ 材料近年来在医药^[3-6]、农药^[7]、催化剂^[8]等领域引起了广泛关注。

阿维菌素 (avermectin, Av) 是迄今最有效的杀昆虫剂、杀螨虫剂和杀寄生虫剂之一。该药活性高, 效果好, 但是对光敏感, 日光下光解迅速, 半衰期短 (4 h)。为了延长阿维菌素的作用时间, 可将其包埋进空心多孔纳米 SiO₂ 球内, 从而起到保护、提高稳定性及屏蔽环境对农药的干扰毒性等作用, 并控制阿维菌素的释放速度, 增加其与目标害虫的接触几率, 提高使用效率。此外, 将阿维菌素负载于空心多

孔纳米 SiO₂ 球上, 还可做成水剂等环境友好剂型, 大大减少传统乳油制剂所使用的有机溶剂, 因此具有重要的和社会经济效益。但由于空心多孔纳米 SiO₂ 球壁上的孔道很小, 负载药物时药物分子难以进入其内部, 因此其药物加载方法和工艺条件就显得极为关键。早期的研究采用简单浸渍法加载药物^[7], 加载时间很长且进入载体内部的药物较少。虽然利用超临界流体技术能在较短时间内负载较多的药物, 但其负载条件比较苛刻, 操作成本较高, 且目前尚处于初步研究阶段, 还需探索其最优工艺条件。因此有必要继续寻找适合的载药技术和工艺条件。

本文以阿维菌素为药物模型, 分别采用蒸发溶剂法、反溶剂法、超临界 CO₂ 流体制载药法将阿维菌素载入空心多孔纳米 SiO₂ 球制备阿维菌素纳米控释剂 (Av-PHSN), 对比分析 3 种不同载药方法的载药量和载药分布, 并对载药后样品的缓释性能作了初步研究。

1 实验部分

1.1 原料及仪器

1.1.1 原料 阿维菌素原药, 95%, 浙江钱江生化有限公司; 空心多孔纳米 SiO₂ 球, 孔径 4.5 nm 本实验室自制; 甲醇、乙腈, 色谱纯, 北京迪马公司; 丙酮、无水乙醇, 分析纯, 北京试剂公司; 去离子水, 自制。

1.1.2 仪器 超临界装置, 反应器容积 1.2 L, 杭州华黎泵业公司; UV-2501PC 型紫外-可见分光光度

收稿日期: 2007-03-19

基金项目: 国家自然科学基金 (20506001); 教育部新世纪优秀人才支持计划 (NCET-04-0123); 北京市教委资助项目 (JD100100403)

第一作者: 男, 1978 年生, 硕士生

*通讯联系人

E-mail: wenlx@mail.buct.edu.cn

计,日本岛津公司;D-800LS 型智能药物溶出仪,天津大学无线电厂;KQ-100 型超声波清洗器,昆山市超声仪器有限公司;Hitachi 800 型透射电镜;STA 449C 型热分析仪,德国 Jupiter 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 空心多孔纳米 SiO₂ 球的制备 参照文献 [1] 中所述的制备方法得到孔径约 4.5 nm 空心多孔纳米 SiO₂ 球。

1.2.2 蒸发溶剂法制备 Av-PHSN 阿维菌素在丙酮中的溶解度为 100 mg/mL,将 2.25 g 阿维菌素溶于 22.5 mL 丙酮配成溶液,放入 1.5 g 在 110 °C 真空干燥箱中活化 5 h 后的空心多孔纳米 SiO₂ 载体。在可控温磁力搅拌器上分别于 10、25、40、50 °C 下分别蒸发掉 50%、80% 的丙酮溶剂。过滤取出载有阿维菌素的空心多孔纳米 SiO₂ 控释载体,在 35 °C 下烘干、研磨制得 Av-PHSN。

1.2.3 反溶剂法制备 Av-PHSN 本文选用丙酮作为溶剂,水作为反溶剂。反溶剂法有两种操作方式:一种是正加法,即将反溶剂加入溶液中;另一种是反加法,即将溶液加入到反溶剂中。

将 2.5 g 阿维菌素溶于 22.5 mL 丙酮配成溶液,放入 1.5 g 活化后的空心多孔纳米 SiO₂ 载体。将 5、10、15、25 mL 反溶剂(水)分别采用正加法和反加法加入到配制好的阿维菌素丙酮溶液中,再将其过滤、烘干、研磨制得 Av-PHSN。

1.2.4 超临界 CO₂ 流体包埋法制备 Av-PHSN 超临界 CO₂ 流体包埋法制备 Av-PHSN 有两种操作方式:一种为预混合(Pre-mixing)包埋法,另一种为非预混合(Non Pre-mixing)包埋法。前者先将 4 g 活化后的空心多孔纳米 SiO₂ 载体与 8 g 阿维菌素混合,加入 5 mL 丙酮作为共溶剂,搅拌均匀后用无菌棉布包裹放入超临界反应釜中,在压力 50 MPa,温度 40 °C 下保压 6 h^[9]。将第 1 次包埋后得到的产物作为吸附剂进行第 2 次包埋(包埋操作条件与第 1 次相同),并依此类推共进行 3 次包埋。非预混合包埋法是先把 4 g 活化后的空心载体包入无菌棉布,将 8 g 阿维菌素放入 5 mL 丙酮搅拌后均匀浇在棉布外层,再在与预混包埋法相同的条件下重复进行 3 次包埋。

1.3 Av-PHSN 内外载药量分析以及缓释性能检测

参照不同控释剂的溶出曲线特征^[9],发现其药物溶出可大致分为前期快速溶出和后期缓慢释放两个阶段,可分别认为是由外部载药和内部载药导致。

将 Av-PHSN 在智能药物溶出仪内进行溶出实验^[7],采用紫外分光光度计测定药物溶出量。从溶出曲线上可以认为在前 20 min 溶出的药物量为 Av-PHSN 的外部载药量(DO)。用整体载药量(TD)减去 DO 就得到内部载药量(DI)。

具体分析方法可参考文献[10]。

2 结果与讨论

2.1 超临界 CO₂ 流体包埋法载药分析

利用热分析仪对样品进行热重分析,根据热失重可得到 Av-PHSN 的 TD。

超临界 CO₂ 流体包埋法所制得 Av-PHSN 样品的热重分析如图 1。

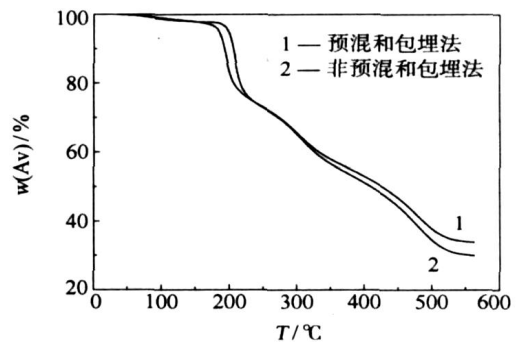


图 1 超临界法制备的 Av-PHSN 的 TG 分析图

Fig. 1 TG curves of Av-PHSN prepared by SFDL

超临界 CO₂ 流体预混合包埋法与非预混合包埋法的溶出曲线如图 2,此实验溶出时间较短,其目的是为测算出空心多孔纳米 SiO₂ 载体外部载药量,因此还有部分包埋在载体内部的药物未能在这段时间内溶出^[11]。对空心多孔纳米 SiO₂ 载体包埋药物前后的孔径表征以及空心多孔纳米 SiO₂ 球载药后的抗紫外线检测也可以证明有一部分阿维菌素被包

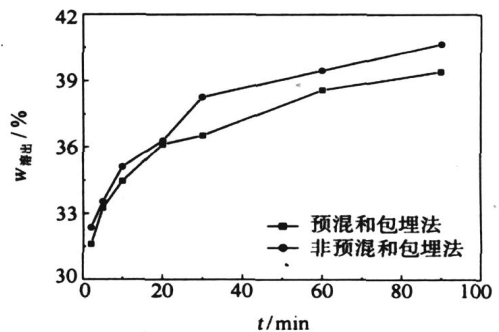


图 2 超临界法制备的 Av-PHSN 的溶出曲线

Fig. 2 Release profiles of avermectin from Av-PHSN prepared by SFDL

埋到了载体内部^[12]。

由热重及溶出曲线分析计算可得超临界 CO₂ 流体包埋法所制得的 Av-PHSN 的内外载药量如表 1 所示。

表 1 超临界 CO₂ 流体包埋法所制得的 Av-PHSN 的总载药量及内外载药量

Table 1 Values of TD, DI and DO for Av-PHSN prepared by SFDL

样品	<i>m</i> (Av) <i>m</i> (PHSN)		
	整体载药量	内部载药量	外部载药量
预混和包埋法	1.82	1.16	0.66
非预混和包埋法	2.20	1.42	0.78

从表 1 看出:超临界 CO₂ 流体非预混合包埋法制备的 Av-PHSN 总载药量和内部载药量均比预混合包埋法的大,图 2 也显示其缓释性能更优越。其原因在于非预混合包埋法中的阿维菌素先溶解于丙酮,便于其进一步溶解于超临界流体并向空心多孔纳米 SiO₂ 载体内扩散。而预混合包埋法由于丙酮的量相对于阿维菌素和载体总量来说较少,不能使两者完全浸润,且药物和载体二者相互团聚,不利于药物溶于超临界流体中以及在载体间的扩散。

2.2 反溶剂法载药分析

由反溶剂法所制得 Av-PHSN 的热重曲线及溶出曲线分析可得其内外载药量如表 2。

表 2 反溶剂法制得 Av-PHSN 的总载药量及内外载药量

Table 2 Values of TD, DI and DO for Av-PHSN prepared by ASP

样品	反溶剂体 积/mL	<i>m</i> (Av) <i>m</i> (PHSN)		
		整体载药量	内部载药量	外部载药量
正加法	5	1.133	0.143	0.990
	10	1.418	0.297	1.121
	15	1.443	0.283	1.160
	25	1.425	0.235	1.190
反加法	5	1.216	0.192	1.024
	10	1.443	0.399	1.044
	15	1.468	0.250	1.218
	25	1.472	0.258	1.214

由表 2 看出,反加法制备的 Av-PHSN 载药量比正加法的大。从结晶动力学可知,晶体生长速率和成核速率均是过饱和度 *C* 的函数。只要过饱和度控制的足够大,成核速率会远大于晶体生长速率,就有利于细小颗粒的制备^[13]。采用反加法能保持一个较大的阿维菌素过饱和度,使得晶体成核速率

远大于生长速率,结晶产品粒度就较小。阿维菌素在空心多孔纳米 SiO₂ 孔道内结晶粒度小,就不易于堵塞孔道造成孔道溶液中的阿维菌素的流动阻力增加,从而有利于主体溶液中的阿维菌素不断地进入载体内部形成连续的结晶过程,增加阿维菌素在载体内部的包埋率。

随着反溶剂加入量的增加,空心多孔纳米 SiO₂ 载体上总载药量增大。当 $V_{\text{反溶剂}}/V_{\text{溶剂}} = 2/3$ 时,载体上载药量最大,但当反溶剂的加入量超过这一比例时,载药量不再提高。

随着反溶剂添加量的增大,空心多孔纳米 SiO₂ 控释载体上的外部载药量在增大。当反溶剂添加量达到 10 mL 时,载体内部载药量达到最大值。分析其原因,可以认为在少量加入反溶剂时有利于阿维菌素晶体在载体内部的生长,但随着反溶剂添加量的增加,析出在载体孔道内的阿维菌素阻碍了溶液中阿维菌素向载体内部的扩散,从而影响了载体的内部载药量。

2.3 蒸发溶剂法载药分析

由蒸发溶剂法所制得 Av-PHSN 的热重曲线及溶出曲线分析可得其蒸发温度、蒸发量与载药量的关系如表 3 所示。

表 3 蒸发溶剂法所制得 Av-PHSN 的总载药量及内外载药量

Table 3 Values of TD, DI and DO for Av-PHSN prepared by VS

样品	蒸发温 度/	<i>m</i> (Av) <i>m</i> (PHSN)		
		整体载药量	内部载药量	外部载药量
蒸发 50% 溶剂	10	0.571	0.005	0.566
	25	0.678	0.124	0.554
	40	0.629	0.138	0.491
	50	0.640	0.149	0.491
蒸发 80% 溶剂	10	1.589	0.243	1.346
	25	1.358	0.214	1.144
	40	1.435	0.299	1.136
	50	1.454	0.323	1.131

由表 3 可得,蒸发溶剂法载药量受被蒸发溶剂量的影响较大,蒸发溶剂量越大则空心多孔纳米 SiO₂ 载体上的载药量越大。温度对载药量的影响较小,但随着温度的升高,载体的内部载药量会有少量增加,而外部载药量则会有少量减少。这可能是由于随着蒸发温度的升高,阿维菌素的扩散速度增大,其进入空心载体内部的量将会增加;同时,阿维

菌素在载体外部的停留时间将会减少, 从而不利于阿维菌素在载体外部的吸附。

参考文献:

- [1] LI Zhuzhu, WEN Lixiong, SHAO Lei, et al. Fabrication of porous hollow silica nanoparticles and their applications in drug release control[J]. Journal of Controlled Release, 2004, 98(2): 245 - 254.
- [2] 乐园, 陈建峰, 汪文川. 表面活性剂对二氧化硅空心微球结构的影响[J]. 现代化工, 2004, 24(3): 43 - 45.
- [3] BARBE C, BARTLETT J, KONG L. Silica Particles: A novel drug-delivery system[J]. Advanced Materials, 2004, 16(21): 1959 - 1966.
- [4] CHEN Jianfeng, DING Haoming, WANG Jiexin, et al. Preparation and characterization of porous hollow silica nanoparticles for drug delivery application [J]. Biomaterials, 2004, 25(4): 723 - 727.
- [5] ZHU Yufang, SHI Jianlin, LI Yongsheng, et al. Storage and release of ibuprofen drug molecules in hollow mesoporous silica spheres with modified pore surface[J]. Microporous and Mesoporous Materials, 2005, 85(1 - 2): 75 - 81.
- [6] ZHU Yufang, SHI Jianlin, LI Yongsheng, et al. Hollow mesoporous spheres with cubic pore network as a potential carrier for drug storage and its *in vitro* release kinetics [J]. Journal of Materials Research, 2005, 20(1): 54.
- [7] WEN Lixiong, LI Zhuzhu, ZOU Haikui, et al. Controlled release of avermectin from porous hollow silica nanoparticles[J]. Pest Management Science, 2005, 61(6): 583 - 590.
- [8] WANG Jiexin, WEN Lixiong, WANG Zhihui, et al. Facile synthesis of hollow silica nanotubes and their application as supports for immobilization of silver nanoparticles [J]. Scripta Materialica, 2004, 51(11): 1035 - 1039.
- [9] LI Zhuzhu, CHEN Jianfeng, LI Ying, et al. Adsorption of avermectin on porous hollow silica nanoparticles by supercritical technology[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2007, 7: 535 - 541.
- [10] 刘安琪, 陈建峰, 李雪光, 等. 空心多孔纳米载体负载药物的药量分布研究[J]. 高校化学工程学报, 2007. In press.
- [11] 李珠柱, 文利雄, 黎颖, 等. 正交试验法优化空心多孔 SiO₂ 纳米球对阿维菌素的吸附条件[J]. 过程工程学报, 2006, 6(1): 82 - 86.
- [12] 李珠柱, 文利雄, 刘凡, 等. 新型阿维菌素纳米控释剂的制备及性能研究[J]. 农药学报, 2005, 7(3): 275 - 281.
- [13] 马静, 王玉红, 陈建峰. 反溶剂重结晶法制备硫酸沙丁胺醇颗粒[J]. 北京化工大学学报: 自然科学版, 2003, 30(6): 6 - 9.

A comparison of different drug loading methods for porous hollow nano-carriers

WANG Bo¹ WEN LiXiong² LI XueGuang² CHEN G Peng³ CHEN JianFeng^{2,3}

(1. College of Chemical Engineering; 2. Key Lab for Nanomaterials, Ministry of Education; 3. Research Center of the Ministry of Education for High Gravity Engineering and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: The loading of avermectin into porous hollow silica nano-particles (PHSN) by the methods of vaporizing solvent (VS), anti-solvent precipitation (ASP) and supercritical fluid drug loading (SFDL) has been investigated. The total loaded drug (TD), the drug loaded inside the carrier (DI), the drug loaded outside the carrier (DO) and the sustained release behavior of the avemectin-loaded PHSN samples were analyzed by thermogravimetry (TG), UV spectroscopy and dissolution testing. The results indicated that the highest values of TD and DI and best sustained release behavior were achieved using the SFDL method, but this method also has the highest operating cost. Under the optimal operation conditions, VS and ASP methods give a moderate drug loading, and therefore, in cases when very high TD and DI are not required, VS and ASP methods can be a good alternative for SFDL due to their simpler and lower cost operation.

Key words: porous hollow silica nanoparticles (PHSN); drug loading; vaporizing solvent; anti-solvent precipitation; supercritical fluid