

# 纳米缓释型阿维菌素粉剂新剂型研究

李剑峰 刘 凡 陈建峰 文利雄\* 余 文

(北京化工大学纳米材料先进制备技术与应用科学教育部重点实验室, 北京 100029)

**摘 要:** 以空心多孔纳米  $\text{SiO}_2$  为缓释载体, 利用超临界包埋法、结合球磨分散与喷雾干燥等工艺制备了具有缓释和防止紫外光降解双重特性的阿维菌素纳米缓释粉剂。液相色谱分析表明阿维菌素在制剂的制备前后性质未发生变化。所制缓释粉剂经水分散后粒径约为 200 ~ 500 nm, 分布均匀。悬浮稳定性和热贮稳定性均符合国家农药制剂标准。未制剂化的载药微球因微囊团聚严重, 药物释放过程阻力大, 药物累积释放大概 1400 min 后仅达 60 %; 而缓释粉剂在溶出的前 5 min 即释放 70 %, 具有迅速灭杀害虫效果, 而剩余的农药以较为平缓的速率释放, 在 100 min 后累积释药 80 %, 并且可以受到载体的保护而不受紫外光降解影响。

**关键词:** 纳米  $\text{SiO}_2$ ; 缓释剂; 粉剂; 阿维菌素

**中图分类号:** TQ314.255; S435.112

空心多孔纳米  $\text{SiO}_2$  是一种新型的多孔无机纳米惰性材料, 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”, 最近在医药<sup>[1-3]</sup>、染料<sup>[4]</sup>、农药<sup>[5]</sup>、催化剂<sup>[6]</sup>等领域引起了广泛关注。

阿维菌素 (avermectin) 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)。可以通过负载技术将其包埋在控释材料中, 降低毒性、掩盖异味并防止光降解。此前本课题组初步探讨了利用超临界包埋法将阿维菌素包埋到空心多孔纳米  $\text{SiO}_2$  中, 并取得了很好效果, 但粒子团聚严重, 还需进一步加工成剂型使用<sup>[5]</sup>。

本文以阿维菌素为模型药物, 结合超临界包埋法、球磨分散与喷雾干燥法等工艺, 选用合适的配方制备阿维菌素纳米缓释粉剂, 考察制剂的颗粒粒度、制剂稳定性、负载农药的缓释性能以及载体对负载农药的防止光降解效果等各种性能, 使其加工、运输、贮存和使用更加安全方便。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

阿维菌素原药, 纯度 95 %, 浙江钱江生化有限公司; 空心多孔纳米  $\text{SiO}_2$ , 自制<sup>[4]</sup>, 其平均粒径约 100 nm, 壁厚约 15 nm, 孔径约 4.5 nm; 甲醇、乙腈均为色谱纯, 北京迪马科技有限公司; 其余试剂均为分析纯。

超临界包埋装置 (反应器容积 1.2 L, 杭州华黎泵业公司), 行星式球磨机 (QM-1SP-CL, 南京大学仪器厂), 高效液相色谱仪 (Prostar 330, Varian), 智能药物溶出仪 (D-800LS, 天津大学无线电厂), 超声波清洗器 (KQ-100, 昆山市超声仪器有限公司), 粒度分析仪 (3000HS, Malvern), 透射电镜 (HITACHI 800, 日本), 喷雾干燥机 (SD-Basic, Labplant)。

### 1.2 缓释粉剂的制备

采用超临界流体包埋法载药: 首先将阿维菌素溶解于丙酮溶剂中; 然后将制备的空心多孔  $\text{SiO}_2$  纳米颗粒在真空条件下活化 6 h; 再将阿维菌素溶液与活化后的  $\text{SiO}_2$  颗粒分别加入高压反应釜, 在 35 下利用高纯  $\text{CO}_2$  加压到 30 MPa, 并在此条件下包埋 3 h, 减压后得到的产物常温干燥后即为载体微囊。按尝试法优选出的混悬液配比为: 载药微囊 3 % (载药量 50 %), 0.1 % 十二烷基硫酸钠为润湿剂, 0.3 % 聚乙烯基吡咯烷酮。据此配比用去离子水配成含药混悬液在球磨机中研磨分散, 以粒径分布为指标, 达到要求后停止。然后利用喷雾干燥 (设定进口温度为 100 , 进料速率为 10 mL/min, 压缩空气压力为

收稿日期: 2006-11-24

基金项目: 国家自然科学基金 (20506001/20325621); 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, 1981 年生, 硕士生

\* 通讯联系人

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

0.65 MPa) 得白色粉末, 即阿维菌素纳米缓释粉剂。

### 1.3 载药微囊及缓释粉剂中药物含量的测定

采用超声提取后的高效液相色谱法测定其药物负载量。称取一定量的阿维菌素载药微囊或缓释粉剂, 溶于丙酮, 配成悬浮液。超声提取 20 min 后, 定容, 混合均匀后取出, 在 10000 r/min 条件下离心 7 min 后取上层清液, 利用高效液相色谱测定其含量。载药量为溶出阿维菌素的质量与阿维菌素缓释粉剂样品总质量之比。

### 1.4 缓释性能的测定

分别称取一定量所制备的缓释粉剂以及载药微囊(质量与缓释粉剂中阿维菌素含量相同), 采用智能药物溶出仪装置, 以体积分数 30% 的乙醇溶液为释放介质, 转速 100 r/min, 室温条件下测定。定时取样, 样品经离心后取上层清液以高效液相色谱测定浓度。阿维菌素的累积释放量为已溶出阿维菌素的质量与样品中阿维菌素的实际含量(mg)之比, 绘制累积释放曲线。

### 1.5 缓释粉剂防紫外性能的测定

紫外光降解的实验装置采用自制浸没式光降解反应器。其光源为 125 W 紫外灯管, 主波长为 365 nm。称取阿维菌素缓释粉剂 0.08 g (载药量 20.43%), 转移至光降解反应器中, 然后加入体积分数 30% 的乙醇溶液 400 mL 进行光降解反应, 反应过程用恒温水浴控制温度为常温。反应器底部采用电磁转子不断进行搅拌, 使反应液混合均匀。定时取样, 测试阿维菌素的浓度变化, 绘制浓度随时间的变化曲线, 累计释放量计算方法与 1.4 节中的相同。

### 1.6 缓释粉剂稳定性的测定

按文献[7], 参照 GB/T 14825—93 农药可湿性粉剂悬浮率测定方法, 用标准硬水将待测试样配制成为适当浓度的悬浮液, 在规定条件下, 于量筒中静置 30 min, 利用 1.3 节中方法测定底部 1/10 悬浮液中有效成分的含量, 并计算悬浮率。

按文献[7], 参照 GB/T 19136—03 农药可湿性粉剂热贮稳定性测定方法, 将配制的缓释粉剂样品密封于磨口塞的深色玻璃瓶内, 在  $(54 \pm 2)$  恒温箱中贮藏 14 d, 采用 1.3 节中方法在贮存前后分别测定阿维菌素的含量, 计算热贮分解率。

## 2 结果与讨论

### 2.1 球磨分散对缓释粉剂粒径分布的影响

纳米颗粒由于团聚严重, 因而需要进一步分散。

本文所制备的空心多孔纳米  $\text{SiO}_2$  载药微囊在介质中的粉碎除粉碎设备为重要影响因素外, 其他如润湿剂、分散剂、悬浮液浓度等都会影响到颗粒的粉碎效果, 而且其最终产品的粒度大小也受干燥工艺以及干燥温度的影响。

球磨分散实验发现, 在影响缓释粉剂分散的各种因素中, 球磨时间对悬浮粒子分散效果影响最大。在分散条件、悬浮液浓度等相同时, 400 r/min 条件下不同球磨时间对悬浮液粒度分布的影响如图 1 所示。由于实验中采用的是行星式球磨, 因此初始碰撞过程中, 颗粒间的接触时间短、作用力弱, 导致颗粒的粒度分布较宽。随球磨时间的增加, 粒子的粒度大小及峰宽分布均呈下降趋势, 但其趋势随时间减慢, 当球磨时间增加到一定数值后, 变化不再明显。球磨罐在随着旋转盘公转的同时又作高速自转, 球磨罐内的研磨球在惯性力的作用下对物料形成很大的高频冲击、摩擦力, 对物料进行快速研磨, 而球磨时间的增加主要是增大了颗粒间、特别是粗颗粒间的碰撞几率, 从而将颗粒打碎并分散开, 使大颗粒数目减少, 粒度分布趋于均匀, 平均粒度减小, 最后可以得到相当均匀的分散。根据粒径大小和峰宽分布, 以及设备操作费用综合考虑, 选取 6 h 作为制备阿维菌素缓释水悬液的最佳球磨时间, 此时粒径集中分布在 300 nm 左右。

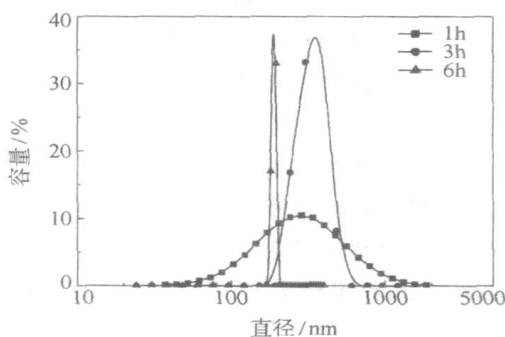


图 1 球磨时间对粒径分布影响

Fig. 1 Influence of milling time on the diameter distribution of  $\text{SiO}_2$

球磨分散好的载药微囊经喷雾干燥后即得到阿维菌素缓释粉剂(载药量为 20.43%), 其粒径分布主要集中在 200 ~ 500 nm 之间, 与喷干前悬浮液相比, 粒径略有增大, 见图 2。

### 2.2 阿维菌素在制剂制备过程中的稳定性

以丙酮为溶剂, 对阿维菌素原药以及阿维菌素纳米缓释粉剂进行液相色谱分析如图 3。由图 3 可

知,阿维菌素原药和缓释粉剂中释放的阿维菌素的液相色谱图基本一致,停留时间也相同,说明利用超临界包埋法、结合球磨分散与喷雾干燥等工艺制备阿维菌素缓释粉剂时,壁材以及制备过程对阿维菌素无影响,阿维菌素性质未发生变化。

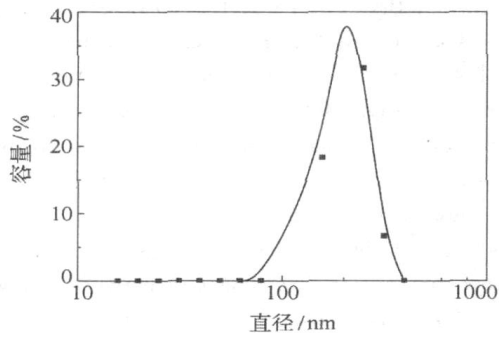


图 2 缓释粉剂经水分散后的粒径分布

Fig. 2 Diameter distribution of sustained-release nano powders after dispersing in water

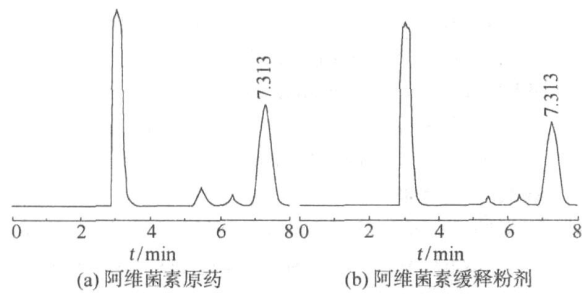


图 3 阿维菌素原药及阿维菌素缓释粉剂的液相色谱图

Fig. 3 Liquid chromatogram of pure avermectin and avermectin from sustained-release nano powder

2.3 缓释粉剂稳定性

按 1.6 节所述方法测得结果见表 1,表明阿维菌素纳米缓释粉剂热贮后分解率为 3.96%,热贮前后阿维菌素有效成分悬浮率均大于 80%,说明缓释粉剂稳定性良好。

表 1 制剂稳定性实验结果

Table 1 Stability of sustained-release nano powder

| 样品  | 峰面积       | 有效成分质量分率 | 悬浮率/% |
|-----|-----------|----------|-------|
| 标样  | 131136512 | —        | —     |
| 热贮前 | 134659329 | 20.43    | 90.86 |
| 热贮后 | 129320412 | 19.62    | 85.25 |

2.4 缓释粉剂缓释性能

分别测定阿维菌素纳米缓释粉剂和阿维菌素载

药微囊在释放介质中的阿维菌素累积释放率随时间的变化,结果见图 4。

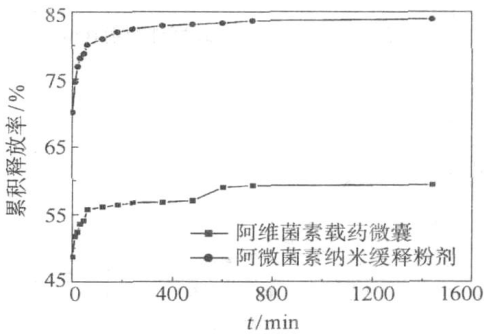


图 4 缓释曲线

Fig. 4 Sustained-release pattern

阿维菌素缓释粉剂的缓释特征为:前 5 min 释放 70%,快速起效可以满足立刻杀虫的需求;100 min后累积释药 80%,此阶段释放速度较快;100~240 min,释放趋于缓和;300 min 以后,曲线更为平缓,但含量仍然有缓慢的增加。与载药微囊的溶出曲线相比,控释粉剂的溶出曲线不仅释放量大而且更加平缓,这是因为剂型的制备过程中加入的表面活性剂和其它助剂,不但使其能在水中迅速均匀分散成悬浮液,并能保证悬浮液的稳定性。而未经处理的载药微囊团聚严重,药物释放过程阻力大。因此剂型加工后能提高农药的使用效果,减少农药的使用剂量,进而减轻农药对环境的影响。

2.5 缓释粉剂防紫外光降解性能

图 5 分别是在紫外光照射条件下测得的阿维菌素纳米缓释粉剂的释放浓度随时间变化的曲线以及经紫外线照射 100 min 后保留的量。从图 5a 可知,在紫外光照射条件下,阿维菌素纳米缓释粉剂的释放浓度先迅速升高,达到峰值后又迅速下降,最后长时间维持低浓度。这是由于吸附在载体外表面的药物较多且释放速度较快,大于光降解速度从而形成溶液中浓度净增长。随着外表面药物的减少,释放速度逐渐减慢,此时主要是吸附在孔道及空腔内部的药物释放,释放速度逐渐小于光降解速度,使得浓度降低。然而由于吸附在孔道及空腔内部药物的缓慢释放,使得溶液中药物的浓度能够在较长时间内维持在一个低浓度水平,而不至于因为光降解而到达零浓度。100 min 后停止照射,溶液的浓度又逐渐升高,如图 5b。可见在控释载体内部的药物受到良好保护。所以新型纳米控释粉剂不仅克服了微胶囊制剂因囊壁崩裂导致的药物突然释放而浓度骤增的

缺陷,且保护了光敏感药物,达到控制释放和维持浓度的目的。

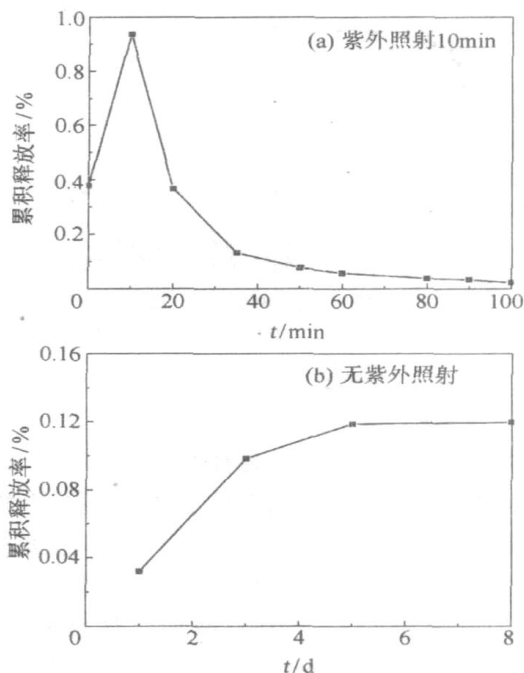


图5 紫外照射对阿维菌素释放的影响

Fig. 5 Effect of UV radiation on avermectin release from the sustained-release nano powder

### 3 结论

(1) 球磨时间显著影响缓释粉剂的粒径分布,球磨时间越大粒径越小分布越窄,最佳值为6 h。

(2) 缓释粉剂对水分散后粒径略有增大,粒径为200~500 nm,分散均匀有利于提高农药利用率。

(3) 阿维菌素纳米缓释粉剂具有良好的稳定性,与未制剂化的载药微球相比,起效更快,缓释曲线更加平稳,且不受紫外光降解影响。

### 参考文献:

- [1] BARBE C, BARTLETT J, KONG L, et al. Silica particles: A novel drug-delivery system[J]. *Advanced Materials*, 2004, 16(21): 1959 - 1966.
- [2] CHEN Jianfeng, DING Haomin, WANG Jiexin, et al. Preparation and characterization of porous hollow silica nanoparticles for drug delivery application[J]. *Biomaterials*, 2004, 25(4): 723 - 727.
- [3] 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 - 59.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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 Materialia*, 2004, 513(11): 1035 - 1039.
- [7] 刘步林. 农药剂型加工丛书[M]. 3版. 北京:化学工业出版社, 2003.

## A novel sustained-release nano powder formulation for avermectin

LI JianFeng LIU Fan CHEN JianFeng WEN LiXiong YU Wen

(Key Laboratory for Nanomaterials, Ministry of Education, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

**Abstract:** A sustained-release nano powder formulation for avermectin has been prepared from porous hollow silica nanoparticles by supercritical fluid drug loading, milling and spray drying. HPLC spectra indicated that the properties of avermectin were not affected by the formulation process. The mean diameter of the formulated powders after being re-dispersed in water was in the range of 200~500 nm, demonstrating the high water dispersibility of this formulation. The storage stability meets the requirements of the National Pesticide Formulation Standards. Furthermore, the formulation shows an excellent sustained-release pattern and, in addition, the carrier protects the entrapped avermectin against UV degradation.

**Key words:** silica nanoparticles; sustained-release; powder formulation; avermectin