

聚 α -氰基丙烯酸丁酯纳米微囊的制备

李 赛 钱志勇 邹耀邦 张海连 刘孝波*

(中国科学院成都有机化学研究所 成都 610041)

摘 要 通过改进的界面聚合方法合成了聚 α -氰基丙烯酸丁酯纳米微囊, 重点研究了搅拌速率、pH、乙醇浓度、溶剂等聚合条件对纳米微囊的粒径分布及规整性的影响。获得了平均粒径为 150nm、壁厚规整的纳米微囊。

关键词 纳米微囊 聚 α -氰基丙烯酸丁酯 界面聚合

Study of Preparation of Polybutylcyanoacrylate Nanocapsules

Li Sai, Qian Zhiyong, Zou Yaobang, Zhang Hailian, Liu Xiaobo*

(Chengdu Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041)

Abstract Polybutylcyanoacrylate(PBCA) nanocapsules were prepared by modified interfacial polymerization method. The influences of stirring rate, concentration of ethanol, pH value and solvent on nanocapsules diameter and regularity were investigated. The diameter of PBCA nanocapsules ranged from 100 to 200nm, and the wall thickness of PBCA nanocapsules was about 150nm.

Key words Nanocapsules, Polybutylcyanoacrylate, Interfacial polymerization

聚 α -氰基丙烯酸丁酯(PBCA)作为医用胶粘剂有近半个世纪的临床应用历史,具有毒性低、组织反应性小、在低温或室温下就可以聚合,可在数周内降解完毕等优点^[1]。1979 年由 Coureur 等^[2]首次制备了 PBCA 纳米微球,并将药物吸附在微球表面,作为药物的载体。与前者相比,PBCA 载药纳米微囊既可以在内部包裹药物又可以在外部吸附药物,具有载药量大,对所包裹的蛋白质、多肽药物不易失活,易于口服等优点。通过纳米微囊化技术不但可以提高疗效,降低药物的毒副作用,而且可以根据其粒径的大小在体内分布不同实现靶向或定向给药^[3],这已成为目前药剂学家研究的热门课题。

目前已报道制备聚氰基丙烯酸丁酯纳米微囊的工艺方法主要有两种:界面聚合法和界面沉积法^[4,5]。但两种方法都以葡聚糖作为稳定剂,而葡聚糖长期使用会使患者引起免疫反应,造成过敏性休克。同时很多研究制备的纳米微囊囊心物所处位置偏离囊心,导致囊壁厚度均匀不一,从而影响药物释放速率难以控制。本文着重研究了用改进过的界面聚合法(不含葡聚糖)制备聚氰基丙烯酸丁酯纳米微囊,并讨论了影响其粒径、微囊壁厚及规整性的因素。

1 实验部分

李 赛 男, 26 岁, 博士生, 现从事纳米粒子药物靶向缓释制剂的研究。*联系人
中国科学院院长特别基金、四川省杰出青年基金资助项目
2002-07-01 收稿, 2002-10-28 修回

1.1 试验仪器与试剂

R-201 型旋转蒸发仪, 上海申顺生物科技有限公司; JSM-T300 型扫描电子显微镜(SEM), 日本岛津公司; JEM-100CX 透射电子显微镜, 日本电子公司; SALD-2001 激光粒度分析仪, 日本 SHIMADZU 公司。 α -氰基丙烯酸丁酯, 北京瞬康医用胶有限责任公司; 吐温 20, 生化试剂, Sigma 公司; 其它试剂均为分析纯。

1.2 聚氰基丙烯酸丁酯(PBCA)纳米微囊的制备

PBCA 纳米微囊的制备参考文献[5]方法, 并做了一些改进。即将 0.6mL 三油酸甘油酯以及不同体积的聚合单体氰基丙烯酸丁酯溶解于 30mL 无水乙醇中, 构成有机相; 水相由 60mL 蒸馏水和 0.5%(W/V)非离子性表面活性剂吐温 20 组成。室温磁力搅拌下, 将有机相缓慢滴加入水相中, 得乳蓝色胶体溶液。滴加完毕后继续搅拌 2h, 然后减压蒸馏浓缩至原体积的 1/4, 经 G3 过滤漏斗过滤后低温保存。

1.3 PBCA 纳米微囊的粒径测定

取所制备的 PBCA 纳米微囊乳液适量, 用水稀释后在 SALD-2001 激光粒度分析仪上进行粒径分析, 记录并打印测定结果。

2 结果和讨论

2.1 搅拌速率对 PBCA 纳米微囊粒径的影响

在合成 PBCA 纳米微囊过程中采用了不同的搅拌速率, 粒径检测结果如表 1 所示。当搅拌速率为 800~1200r/min 时, 纳米微囊的平均粒径为 100~150nm, 多分散系数为 1.003~1.05, 分布较窄。随着搅拌速率的提高粒径逐渐增加, 并且分布变宽, 这是因为搅拌速率的提高, 导致了溶液体系内各个单体液滴间、各个纳米微囊间以及两者之间相互碰撞融合的几率增加, 聚合反应在纳米微囊表面会继续进行形成较大的粒径。当搅拌速率低于 800r/min 时, 又会因其分散效果差导致大的颗粒的产生。

表 1 搅拌速率对 PBCA 纳米微囊粒径的影响
Tab.1 Effect of stirring rate on the average diameter and polydispersity

搅拌速率/(r · min ⁻¹)	平均粒径/nm	多分散系数
800	110	1.003
1000	108	1.008
1200	125	1.050
1400	135	1.170
1600	195	1.351
1800	286	1.652

2.2 pH 对 PBCA 纳米微囊制备的影响

在不同的 pH 条件下, 制备 PBCA 纳米微囊。当 pH 为 5.4 和 6.8 左右时, 均可以制得平均粒径为 150nm 的纳米微囊。氰基丙烯酸丁酯聚合机理是阴离子聚合机理, OH⁻进攻单体的 b 碳原子引发链增长。因此 pH 越低, 对聚合反应的抑制作用越强, 单体会在微囊表面继续聚合引发链增长, 导致粒径增大; 反之 pH 越高, 单体的反应速率越快, 使大量单体来不及分散就聚合形成较大的粒子。因此聚合反应速率应保持在一定范围之内。

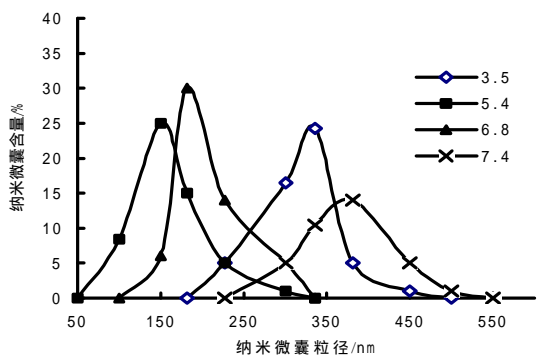


图1 pH 对 PBCA 纳米微囊粒径的影响
Fig.1 Effect of pH value on the PBCA nanocapsules diameter

2.3 单体量对 PBCA 纳米微囊的影响

从表 2 可以看出，随着单体量的增加，PBCA 纳米微囊的粒径逐渐增大，但对多分散系数影响不大。在氰基丙烯酸丁酯在油相和水相界面间，由-OH 引发界面聚合，聚合链随着单体量的增加逐渐增长，纳米微囊粒径逐渐增大。由于油相液滴在水相中的大小是一定的，并保持在 50~60nm 之间。因此 PBCA 纳米微囊的壁厚随着单体量的增加而增大。

表 2 单体量对 PBCA 纳米微囊粒径的影响
Tab.2 Effect of monomer amount on the PBCA nanocapsules

单体量/mL	平均粒径/nm	多分散系数	壁厚/nm
0.05	156	1.003	57
0.20	198	1.005	73
0.40	226	1.004	87
0.80	255	1.008	98

2.4 乙醇含量对 PBCA 纳米微囊粒径的影响

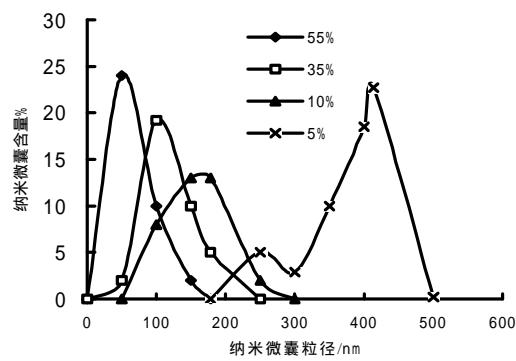


图2 乙醇含量对 PBCA 纳米微囊粒径的影响
Fig.2 Effect of concentrations of ethanol on the nanocapsules diameter

从图 2 可以看出，当乙醇含量为 55%时，纳米微囊的粒径分布在 50nm 左右，且分布较窄。由于单体是分散于油相——乙醇中，乙醇的含量高，单体分散好；而乙醇含量低，单体分散在体系中浓度高，反应剧烈导致粒径增大，粒径分布变宽。随着乙醇含量的降低，粒径逐渐变大，

当浓度为 5% 时, 粒径主要分布在 400nm 左右, 透射电镜(TEM)观察纳米微囊的含量减少, 纳米微球的含量增加。同时观察到当单体滴入无水乙醇中时, 会伴随有白色乳状液产生, 这是因为氰基丙烯酸丁酯的聚合是阴离子聚合过程, 在 OH^- 的引发下, 单体会在无水乙醇中聚合。这样乙醇滴加入水相中时, 生成的是纳米微球和纳米微囊的混合物。

2.5 不同溶剂和油相对纳米微囊制备的影响

考虑到乙醇的亲核特性, 选取了不同溶剂(丙酮、乙腈), 并以苯甲醇、苯甲酸苄酯和三油酸甘油酯分别作为油相制备 PBCA 纳米微囊。乙醇为溶剂的纳米微囊外形不规整, 当以丙酮、乙腈为溶剂时, 由于两种溶剂亲核性都很低, 所以在和氰基丙烯酸丁酯混合时, 不会引发单体聚合, 因此产物均为纳米微囊, 不会出现纳米微球, 并且外观规整。同时在用苯甲酸苄酯作为油相制备纳米微囊时, 出现了囊心偏移的现象。而以苯甲醇和三油酸甘油酯作为油相, 则不会出现这种情况。笔者认为这和水相、油相以及单体的密度有关系。当三者密度相差不大时, 单体和油相受到的浮力相近, 才会得到囊心居中并且外形为球形的纳米微囊。氰基丙烯酸丁酯单体密度为 $0.99\text{g}/\text{cm}^3$; 三油酸甘油酯密度为 $0.91\text{g}/\text{cm}^3$; 苯甲醇密度为 $1.04\text{g}/\text{cm}^3$; 苯甲酸苄酯密度为 $1.116\text{g}/\text{cm}^3$; 室温下(20°C)水相的密度为 $0.997\text{g}/\text{cm}^3$ 。苯甲酸苄酯的密度和其它油相相比, 较于水相和单体的密度相差较大, 所以其囊心位置偏离中心点(图 3, B)。载药纳米微囊的释药性能和囊壁的厚度有关系, 如果囊壁厚度均匀, 则释药速率均匀。因此通过设计囊壁的厚度可以控制药物的释放速率。

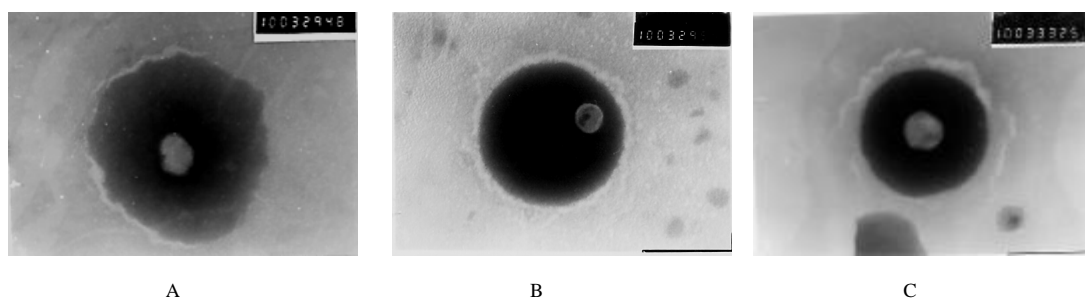


图 3 油相对 PBCA 纳米微囊的影响

Fig.3 Effect of oil phase on the PBCA nanocapsules morphology
(有机溶剂分别为: A 乙醇; B 乙腈; C 丙酮。×100000)

2.6 PBCA 纳米微囊的电镜观察

图 4 为纳米微囊的扫描电镜照片(A)和透射电镜照片(B)。从扫描电镜图中可以看到微囊的表面形态, 粒径分布在 100~200nm 左右, 但是纳米微囊间有些粘连。纳米微囊在透射电镜中可以看到观察到内部结构, 聚氰基丙烯酸丁酯的颜色为黑色, 囊心颜色为白色, 外部絮状物质为吸附的非离子活性剂。制得的微囊粒径为 150nm 左右, 囊壁厚度为 50nm, 粒径分布均匀。这为 PBCA 纳米微囊的进一步研究与应用奠定了基础。

3 结论

用改进的界面聚合方法合成了聚氰基丙烯酸丁酯纳米微囊。并考察了各种反应条件对微囊粒径、规整性和壁厚的影响。结果表明, 采用亲核性较低的溶剂制得的产物主要为纳米微囊,

并且油相的密度和水相及单体密度相近时, 囊心位置在纳米微囊的中心, 壁厚比较均匀。

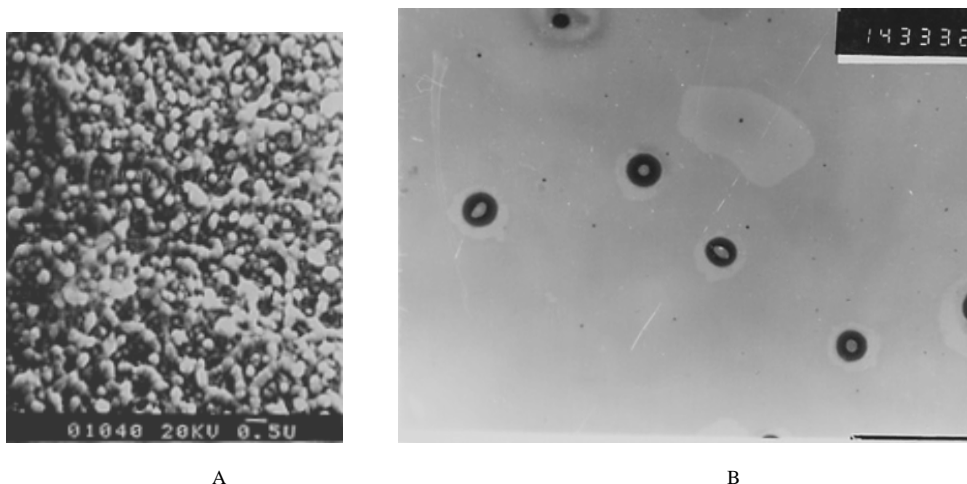


图 4 PBCA 纳米微囊的形态观察

Fig4. Scanning electron microphotographs (A: SEM, $\times 10000$) and Transmission electron microscopy (B: TEM, $\times 14000$) of nanocapsules
(A: SEM, $\times 10000$; B: TEM, $\times 14000$)

参考文献

- [1] R Langer. Nature, 1998, 392: 5~10.
- [2] P Couvreur, B Kante, M Roland et al. J. Pharm. Pharmacol., 1979, 31: 331~332.
- [3] T Hirofumi, Y Hiromitsu, K Yoshiaki. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 47(1), 39~54.
- [4] C Damge, C Michel, M Aprahamian et al. J. Control Release, 1990, 13, 233~239.
- [5] A Khoury, N Fallouh, L Rolot-Treupel et al. Int. J. Pharm., 1986, 28: 125~132.