

一种制备多糖凝胶纳米微粒的有效方法^{*}

黄小龙, 张黎明

(中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275)

摘 要: 在不使用有机溶剂和乳化剂情况下, 利用反应条件温和且无毒的多价反离子对阳离子多糖的凝胶化诱导作用, 制得可用于治疗药物输送的可生物降解亲水性纳米载体。通过优化反应参数, 可使所得多糖凝胶微粒平均粒径介于 20~100 nm 之间。

关键词: 多糖; 纳米微粒; 可生物降解

中图分类号: O636.1 文献标识码: A 文章编号: 0529-6579 (2003) 05-0125-02

可生物降解聚合物凝胶纳米微粒的研究, 是近年高分子学科和生物医药工程领域的前沿研究课题。这是因为, 将其用作药物载体不仅可实现靶向输送、缓释给药的目的, 而且可使一些生物活性的大分子药物越过生物屏障到达病灶部位。此外, 用可生物降解聚合物凝胶纳米微粒实现基因非病毒传染, 还被认为是未来输送基因药物的有效途径^[1-3]。

迄今为止, 用于聚合物纳米微粒的合成方法主要有单体乳液聚合制备和聚合物后分散制备两种。前者^[4]使用的单体通常为丙烯酰胺和丙烯酸酯类, 但由此制备的纳米微粒没有可生物降解性且合成时使用了大量的表面活性剂或乳化剂, 因此用作药物载体不具明显优势; 后者^[5]虽使用了具有可生物降解的脂肪族聚酯类聚合物如聚乳酸 (PLA)、聚乙交酯 (PLG)、聚乙交酯丙交酯共聚物 (PLGA)、聚己内酯 (PCL) 等, 但因合成时使用了大量的亲水性或疏水性有机溶剂如甲醇、丙酮、二氯甲烷、氯仿等及其乳化剂, 致使其用作药物载体仍不甚理想。本文报导一种制备多糖凝胶纳米微粒的有效方法。制备时选用来源丰富、且具良好可生物降解和生物相容性的天然多糖—壳聚糖 (见图 1) 为基本原料, 同时使用无毒、副作用的三聚磷酸盐作为诱导壳聚糖凝胶微粒化的离子凝聚剂。有别于上述制备方法, 本合成方法未使用任何有机溶剂和各种乳化剂, 且反应条件温和、实验操作简便。

1 实验部分

1.1 材 料

壳聚糖 (CS): 购自美国 Aldrich 化学公司, 脱

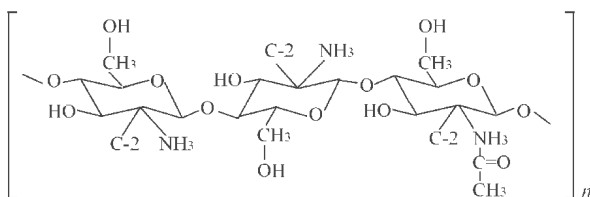


图 1 壳聚糖链节分子结构

Fig 1 Molecular structure of chitosan segments

乙酰度为 75%~85%, 中等相对分子质量, $\varphi=1\%$ 醋酸溶液的黏度为 200~800 mPa·s;

三聚磷酸钠 (STPP): 分析纯, 天津开发区德信化工公司试剂分厂;

乙酸: 分析纯, 汕头市光华化学试剂厂。

1.2 方 法 合成时, 先将一定量壳聚糖固体粉末溶解在一定体积的乙酸溶液中, 制得一定浓度的壳聚糖乙酸溶液 (保持乙酸浓度为壳聚糖浓度的 1.75 倍), 同时将一定量三聚磷酸钠溶于双蒸水制得一定浓度的三聚磷酸钠水溶液; 然后在磁力搅拌下缓慢滴加所需体积的三聚磷酸钠水溶液到所需体积的壳聚糖乙酸溶液中; 再于室温下充分搅拌至预定时间, 即得含多糖凝胶微粒的胶体悬浮液。

取上述所得胶体悬浮液用双蒸水稀释至适当浓度, 然后滴加到 200~300 目的铜网中, 用日本电子株式会社产 JSM-6330F 型场发射扫描电子显微镜观测多糖凝胶微粒的形貌和大小; 对一些试样, 以英国 Malvern 仪器公司产激光粒度分析仪测定多糖微粒的粒径及其分布。

2 结果与讨论

我们制备壳聚糖凝胶纳米微粒的方法, 主要是

^{*} 收稿日期: 2003-04-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20273086); 广东省自然科学基金资助项目 (021769); 教育部留学回国人员科研基金资助项目

作者简介: 黄小龙 (1979 年生), 男, 硕士研究生; 通讯联系人: 张黎明, E-mail: ceszhlm@zsu.edu.cn

利用了壳聚糖与三聚磷酸钠接触时所具有的瞬时凝胶化特性。壳聚糖 (Chitosan) 是甲壳素的脱乙酰衍生物, 是一类由 2-氨基-2-脱氧葡萄糖通过 β -1, 4 糖甙键连接的直链多糖, 当它溶于乙酸溶液时, 其分子链上的大量 $-\text{NH}_2$ 基团立即被质子化, 进而显示出强的正电性 (NH_3^+); 一旦带相反电荷的多价聚磷酸根阴离子在溶液中与之接触, 便容易通过静电相互作用导致壳聚糖分子间和分子内的离子交联, 进而发生凝胶化聚沉作用。基于本研究, 发现通过改变壳聚糖与三聚磷酸钠的浓度、配比和体系 pH 值等制备条件, 可有效地调控壳聚糖与三聚磷酸钠发生凝胶化聚沉作用的强弱, 从而制备出所需粒径大小的多糖凝胶微粒。事实上, 通过改变合成条件, 现已制备出平均粒径介于 $20\text{ nm} \sim 500\text{ }\mu\text{m}$ 大小不等的壳聚糖凝胶微粒。

对于本文报道的纳米级多糖凝胶微粒的制备, 我们发现在本实验条件下, 若将壳聚糖与三聚磷酸钠的用量百分比控制在 $4 \sim 10$ 范围内, 则可方便地获得平均粒径介于 $20 \sim 100\text{ nm}$ 范围的、且粒径分布较均匀的壳聚糖凝胶纳米微粒。图 2 给出了其中 4 种条件下制得的凝胶纳米微粒的 SEM 照片: 当固定壳聚糖用量而适当增加三聚磷酸钠用量时, 即相应的壳聚糖与三聚磷酸钠的用量百分比由 $8.75:1.00$ 减少至 $4.38:1.00$, 所得壳聚糖凝胶纳米微粒的平均粒径有所减少 (见图 2(a)、2(b)); 当固定三聚磷酸钠用量而适当增加壳聚糖用量时, 即相应的壳聚糖与三聚磷酸钠的用量百分比由 $6.25:1.00$ 增加至 $10.08:1.00$, 所得壳聚糖凝胶纳米微粒的平均粒径则有所增大 (见图 2(c)、2(d))。

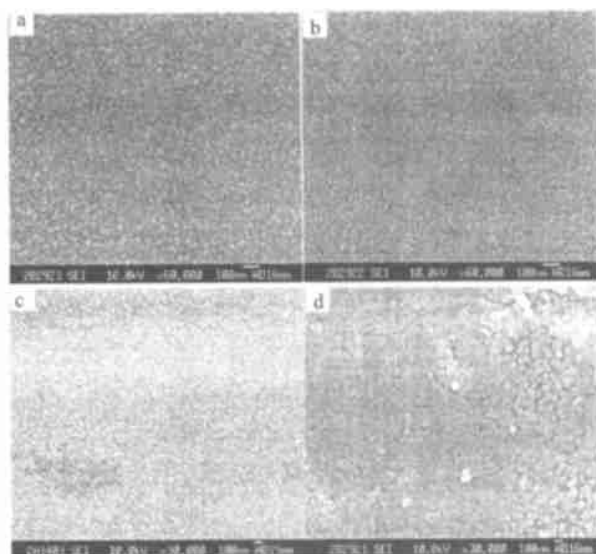


图 2 壳聚糖凝胶纳米微粒的 SEM 照片

Fig 2 SEM photos of chitosan-gel nanoparticles

参考文献:

- [1] GREF R, MINAMITAKE Y, PERACCHIA M T, et al. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres[J]. Science, 1994, 263: 1600.
- [2] COUVREUR P, GRISLAIN L, LENAERTS V, et al. Biodegradable polymeric nanoparticles and drug carriers for antitumor agent // GUOTI P, COUVREUR P, eds. Polymeric nanoparticles and microspheres[M]. Boca Raton FL: CRC Press, 1986: 27-93.
- [3] YOSHIAKI K. Nanoparticulate systems for improved drug delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 47: 1.
- [4] 廖工铁. 靶向给药制剂[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 1997.
- [5] FISHBEIN I, CHORNY M, RABINOVICH L, et al. Nanoparticulate delivery system of a typhostin for the treatment of restenosis[J]. J Control Rel, 2000, 655: 221.

An Effective Method for Preparing Polysaccharide gel Nanoparticles

HUANG Xiao-long, ZHANG Li-ming

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: In order to develop hydrophilic nanoparticulate carriers for the administration of therapeutic drugs, biodegradable nanoparticles were prepared by inducing the gelation of a cationic polysaccharide with gentle and nontoxic multivalent counterions in the absence of organic solvents and emulsifiers. By optimizing the reaction parameters, the polysaccharide gel nanoparticles in the average size range from $20 \sim 100\text{ nm}$ were obtained.

Key words: polysaccharides; nanoparticles; biodegradability