

层层自组装芸香叶苷海藻酸钠/壳聚糖盐酸盐微球的制备及释药性研究

蔡杰慧¹, 杨英全², 谢生桃¹, 郑燕菲^{1*}

(1. 广西民族师范学院化学化工学院, 崇左 532200; 2. 中信大锰矿业责任有限公司崇左分公司, 崇左 532200)

摘要: 为了提高载药微球的成球性和机械性能, 以搅拌共沉淀法制得的 CaCO_3 微球为吸附剂, 采用离子交换法制备载芸香叶苷的海藻酸钙(Alg-Ca)模板凝胶, 利用层层自组装技术(LBL)将带有相反电荷的海藻酸钠(ALG)和壳聚糖盐酸盐(CHI)逐层络合得到不同膜层的载芸香叶苷微球。通过 FT-IR、SEM、溶胀实验和体外释药实验对载药微球的性能进行研究, 结果表明, 以 CaCO_3 微球为吸附剂可提高载药 Alg-Ca/(CHI/ALG)₃ 微球的机械性能和成球性, 微球剖面边缘出现层层膜结构且膜层总厚度约为 20.22 μm , 载芸香叶苷 Alg-Ca/(CHI/ALG)_n 微球释药实验发现, 在 37℃、pH=1.2 生理盐水和 pH=6.8 PBS 溶液的环境下, 聚合物膜层数越多对芸香叶苷缓释能力越强。

关键词: CaCO_3 微球; 层层自组装; 海藻酸钠; 壳聚糖盐酸盐; 芸香叶苷

芸香叶苷是一种从植物中提取的黄酮类化合物, 可用于防治高血压、脑出血, 具有抗炎、抗氧化以及清除人体内过量活性氧自由基等多种药理作用^[1,2]。由于芸香叶苷在胃部特殊的酸性环境中容易被破坏, 加上胃粘膜的吸收面积较小, 使得芸香叶苷吸收较差, 生物利用度低^[3]。以天然高分子材料为囊材与芸香叶苷复合制备的载芸香叶苷微球, 可以在保护芸香叶苷不被胃部酸性环境破坏的同时, 还具有缓释作用, 能延长芸香叶苷的释放时间, 保持稳定的血药浓度, 减少用药次数, 对提高芸香叶苷的生物利用度和治疗效果, 具有很大的意义^[4]。

单一海藻酸钙凝胶机械性能差, 遇水易溶胀, 导致药物释放速率无法控制^[5], 且成膜后的强度低且易碎^[6]。壳聚糖盐酸盐分子链上的质子化 2-氨基与海藻酸钠分子链上的 5-羧基间通过正负电荷相吸形成聚电解质复合物, 提高微球的机械性能和缓释性能率。颜慧琼等^[7]为提高凝胶微球的缓释性能, 以吡虫脒为模型药物, 壳聚糖、海藻酸钠为囊材, 利用层层自组装技术制备吡虫脒凝胶微球, 覆膜方法能够有效控制药物的释放, 提高微球缓释性能。此外, 该课题组^[8]以无定形的膨润土为吸附剂, 海藻酸钠吡虫脒为母液, 滴入 CaCl_2 和壳聚糖溶液中, 制成吡虫脒凝胶微球, 并对其结构和性能进行系列研究, 结果表明膨润土可提高微球的粒径、成球性、载药量和包封率, 且能够有效地控制药物的释放, 提高微球的缓释性能。将具有一定晶型的无机粒子为吸附剂加入到聚合物微球, 从而影响聚合物微球成球性、机械性及释药性, 但关于这一方面的研究还比较欠缺。本文旨在提高成球性和机械性能, 以 CaCO_3 微球为吸附剂, 海藻酸钠和芸香叶苷为母液, 滴入 CaCl_2 制成凝胶微球, 并将壳聚糖和海藻酸钠逐层沉积到载药微球表面, 制得多层载药微球, 如图 1 所示。探讨 CaCO_3 微球对载药 Alg-Ca/(CHI/ALG)_n 微球成球性和机械性影响及对不同膜层的载药微球的释药性进行研究。

1 实验部分

1.1 实验试剂

芸香叶苷(BR), 国药集团化学试剂有限公司; 壳聚糖盐酸盐(CHI 脱乙酰度 >90.0%), 浙江澳兴生物科技有限公司; 海藻酸钠(ALG 粘度 $200 \pm 20 \text{ mPa} \cdot \text{s}$), Aladdin; 甲醇; 氯化钙; 磷酸二氢钠; 磷酸氢二

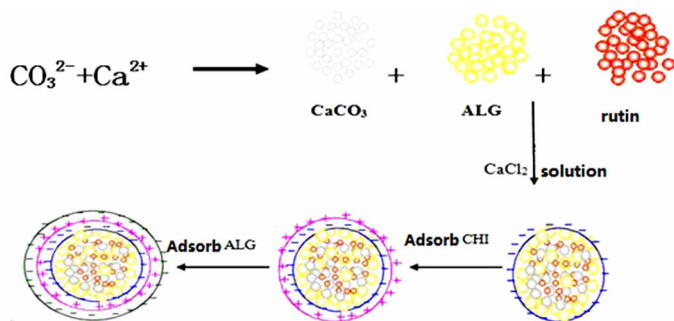
10.14028/j.cnki.1003-3726.2018.05.008

收稿: 2017-10-19; 修回: 2018-03-07;

基金项目: 广西民族师范学院科研项目(2017BS001)资助;

作者简介: 蔡杰慧(1988—), 女, 硕士, 从事功能高分子材料方面研究。Tel: 15278099543; E-mail: caijiehui2015@163.com;

* 通讯联系人: 郑燕菲(1987—), 女, 博士, 从事天然产物化工研究。Tel: 15077067522; E-mail: zhengyanfei071@163.com.

图1 载药 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球的制备Figure 1 Preparation of drug-loaded ALG-Ca/(CHI/ALG)_n Microspheres

钠;碳酸钾;无水乙醇;氯化钠;纯度均为 AR,均购于国药集团化学试剂有限公司。

1.2 微球制备

1.2.1 CaCO_3 微球制备 采用搅拌共沉淀法制备 CaCO_3 微球^[9],将 5mL 0.33mol/L K_2CO_3 溶液快速加入到 5mL 0.33mol/L CaCl_2 溶液中,剧烈搅拌 5min,在 20℃ 下静置 60min。所得微球用蒸馏水洗涤,离心速率 $4000 \times g$,离心 2min,重复 2~3 次,用乙醇洗涤,离心,真空干燥。

1.2.2 载药 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球的制备 将 0.6g 芸香叶苷加入 25mL 蒸馏水中,超声溶解,加入 2g CaCO_3 微球缓慢搅拌混匀。将 2.5g ALG 加入 75mL 蒸馏水中,搅拌至完全溶解,再将吸附了芸香叶苷的 CaCO_3 微球分散于 ALG 溶液中,混合均匀后逐滴滴到浓度为 1.5% (w/v) CaCl_2 溶液中,固化 30min。反复用蒸馏水洗涤,将微球表面的水分吸干,得到模板微球。将模板微球分散于浓度为 0.5% (w/v) CHI 溶液 (pH=5~5.5) 中,振荡吸附 5~10min,取出,用蒸馏水洗涤 2~3 次。再分散于浓度为 0.5% (w/v) ALG 溶液 (pH=5~5.5) 中,振荡吸附 5~10min,取出,用蒸馏水洗涤 2~3 次。重复上述操作,制备出 0、2、4、6 层载芸香叶苷微球。用蒸馏水洗涤,低温干燥至恒重。

1.3 微球表征和性能测试

1.3.1 CaCO_3 微球表征 采用德国 ZEISS SIGMA SEM 扫描电镜对 CaCO_3 的形貌进行表征。测样前取少量 CaCO_3 微球分散液滴在载玻片上,干燥后涂布在导电胶上,SEM 观察其微观形貌。采用 HORIBA LA-300 激光粒度仪,以湿法为测粒径方法对 CaCO_3 微球粒径进行分析。测样前,取少量 CaCO_3 微球分散液超声 10min 后,倒入样品池进行测量。

1.3.2 CaCO_3 微球对载药 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球的影响 采用德国 ZEISS SIGMA SEM 扫描电镜对添加及未添加 CaCO_3 微球的载药 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球的形貌进行表征。测样前,取少量微球均匀散在载玻片上,干燥后涂布在导电胶上,SEM 观察其微观形貌,并研究微球在 pH=1.2 的生理盐水、pH=6.8 的 PBS 溶液中溶胀性能。每隔一段时间 (0.5h、1h、1.5h、2h、2.5h、3h) 取出微球,吸干微球表面水分,称重,计算溶胀率 (SR),重复之前实验操作并计算溶胀率,每个样品重复 3 次。

$$SR = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100\% \quad (1)$$

式中 W_t 为湿微球的质量 (g); W_0 为干微球的质量 (g)。

1.3.3 载药 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球的表征 采用德国 ZEISS SIGMA SEM 扫描电镜对载药 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球的微观形貌进行表征。测样前,取少量载药 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球均匀散在载玻片上,干燥后涂布在导电胶上,SEM 观察其微观形貌,并分别取少量载芸香叶苷 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球与原料芸香叶苷干燥研碎,混匀,采用 KBr 压片法,进行 IR 测试。

1.3.4 载药 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球的释药实验

(1) 芸香叶苷检测波长的测定

精密称取芸香叶苷 50mg,置于 25mL 容量瓶中,加入 15mL 甲醇,超声溶解,放至室温,加入甲醇定容至 25mL。精确量取 5mL 置于 50mL 容量瓶中,加入 pH=6.8 PBS 缓冲液或者 pH=1.2 的生理盐水定容,摇匀。以 $\text{Al}(\text{NO}_3)_3\text{-NaNO}_2\text{-NaOH}$ 显色法^[4]测定芸香叶苷的检测波长,精确量取 5.0mL 置于 25mL 容量瓶中,加 5% NaNO_2 溶液 1mL,依次每隔 6min 加入 10% $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ 溶液 1mL、4.3% NaOH 溶液 10mL,最后用 pH=6.8 PBS 缓冲液或者 pH=1.2 的生理盐水定容,摇匀,避光静置 15min,以未加芸香叶苷的溶液为空白对照,用紫外/可见分光光度计进行全波长扫描,选择最适合的检测波长。检测出芸香叶苷最强吸收峰为 507nm,故 507nm 处为最适合的检测波长。

(2) 标准曲线的绘制^[10]

精密称取芸香叶苷 50mg,置于 25mL 容量瓶中,加入 15mL 甲醇,超声溶解,放至室温,加入甲醇定容至 25mL。精确量取 5mL 置于 50mL 容量瓶中,加入 pH=6.8 PBS 溶液定容,摇匀。分别量取该溶液 0.0mL、1.0mL、2.0mL、3.0mL、4.0mL、5.0mL、6.0mL、7.0mL,置于 25mL 容量瓶中,分别加 5% NaNO_2 溶液 1mL,依次每隔 6min 加入 10% $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ 溶液 1mL、4.3% NaOH 溶液 10mL,用 pH=6.8 PBS 缓冲液定容,摇匀,避光静置 15min。在 507nm 处测定芸香叶苷的吸光度 A,以吸光度 A 对浓度 C 线性回归,可得标准方程为: $y=9.0491x+0.053$, $R^2=0.9996$,表明芸香叶苷在 0.03g/L~0.09g/L 的浓度范围内,二者呈现很好的线性关系。在 507nm 处测定芸香叶苷在 pH=1.2 的生理盐水的吸光度 A,以吸光度 A 对浓度 C 线性回归,可得标准方程为: $y=7x-0.0114$, $R^2=0.9994$,表明芸香叶苷在 0.03g/L~0.09g/L 的浓度范围内,二者呈现很好的线性关系。

(3) 包封率与载药量测定

准确称取一定量的载药微球,加入一定体积的 pH=6.8 的 PBS 溶液中,用超声清洗仪进行超声至芸香叶苷完全释放,离心取上清液置于 250mL 容量瓶中,加 pH=6.8 的 PBS 溶液定容。精确量取 5mL 溶液按照上述显色法在 507nm 处波长下测定其吸光度,求出浓度。平行测定 3 次,取平均值,计算出其包封率和载药量。

$$EE\% = (W_{\text{包}}/W_{\text{药}}) \times 100\% \quad (2)$$

$$DLC\% = (W_{\text{包}}/W_{\text{总}}) \times 100\% \quad (3)$$

式中, $W_{\text{包}}$ 是包载入芸香叶苷的药物量, $W_{\text{药}}$ 是指药物总投料量, $W_{\text{总}}$ 是指载药微球的质量。

(4) 载药 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球的体外释药性研究

取具有相同载药量的 0、2、4、6 层干微球分别置于 pH=1.2 的生理盐水、pH=6.8 的 PBS 溶液中, 37℃ 下恒速振荡进行体外释药。每隔 0.5h 取样,取样后补充相同量新鲜溶剂。在 507nm 处波长下测定吸光度。分别对不同层数的载药微球绘制时间-累积释放率曲线。

$$Q(\%) = \frac{C_n V + V_i \sum_{i=1}^{n-1} C_i}{M_D} \times 100\% \quad (4)$$

式中, Q 为药物累积释放率(%); M_D 为微球中药物含量; n 为取样次数; C_n 为第 n 次取样样品浓度; V 为释放介质体积; C_i 为第 i 次取样样品浓度; V_i 为第 i 次取样样品体积; C_0 、 V_0 均为 0。

2 结果与讨论

2.1 吸附剂 CaCO_3 微球的形貌和粒径分布

图 2 是 CaCO_3 微球的 SEM 图,可以看出 CaCO_3 微球形状近似球形,表面非常粗糙,有无规则孔隙。 CaCO_3 微球粒径分布窄,约为 15μm 左右。

采用 HORIBA LA-300 激光粒度仪,以湿法为测粒径方法对 CaCO_3 微球粒径进行分析,结果如图 3 所示, $q/\%$ 表示粒径分布分数, Diameter 为粒径,从图中可得 CaCO_3 微球的粒径为 15μm~20μm,与电镜图所示微球大小相符。

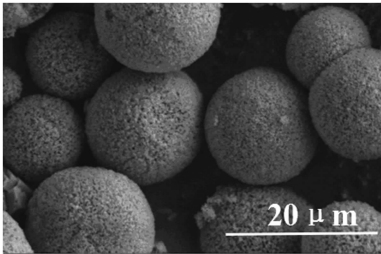


图 2 CaCO₃ 微球的扫描电镜图

Figure 2 SEM picture of CaCO₃ microspheres

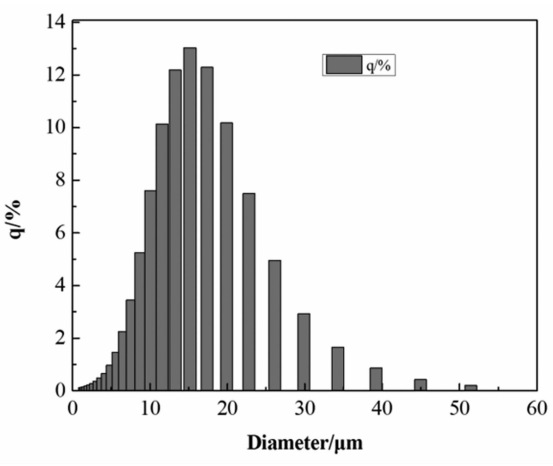


图 3 CaCO₃ 微球的粒径分析

Figure 3 Particle size analysis of CaCO₃ microspheres

2.2 CaCO₃ 对 ALG-Ca/(CHI/ALG)₃ 微球的影响

不加 CaCO₃ 及添加 CaCO₃ 为吸附剂制得 ALG-Ca/(CHI/ALG)₃ 微球电镜图如图 4 所示。在图 4 (a)中看出,干燥后的不加 CaCO₃ 的 ALG-Ca/(CHI/ALG)₃ 微球成球性差,分散性不好。而在图 4 (b)中,添加了 CaCO₃ 的 ALG-Ca/(CHI/ALG)₃ 微球成球性好,且粒径均一。

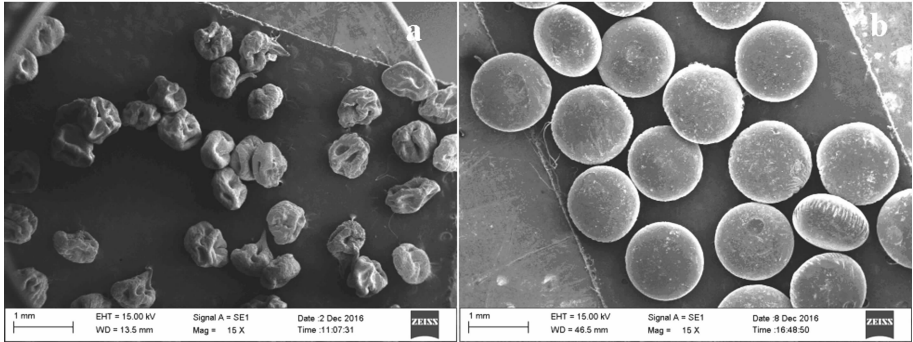


图 4 (a)不加碳酸钙与(b)加碳酸钙对微球形貌影响

Figure 4 (a) Influence of without CaCO₃ on the morphology of theALG-Ca/(CHI/ALG)₃ microspheres; (b) influence of with CaCO₃ on the morphology of theALG-Ca/(CHI/ALG)₃ microsphere

不加 CaCO₃ 及添加 CaCO₃ 的 ALG-Ca/(CHI/ALG)₃ 微球在 pH=1.2 生理盐水和 pH=6.8 PBS 中的溶胀曲线如图 5 所示。两种微球在 pH=1.2 的生理盐水中均成球性好,不变形,外层不脱落。这是由于在 pH=1.2 生理盐水中,CHI 分子链上氨基、羟基与 ALG 分子链上羧基间形成氢键,使微球交联更

加紧密而发生收缩,使溶胀率下降。而添加了 CaCO_3 的微球溶胀率低于不添加 CaCO_3 的 $\text{ALG-Ca}/(\text{CHI}/\text{ALG})_3$ 微球溶胀率。由于在酸性环境,CHI 分子链上氨基、羟基与 ALG 分子链上羧基间形成氢键,使微球交联更加紧密而发生收缩,但 CaCO_3 被分解,微球重量下降,故溶胀率下降较快。

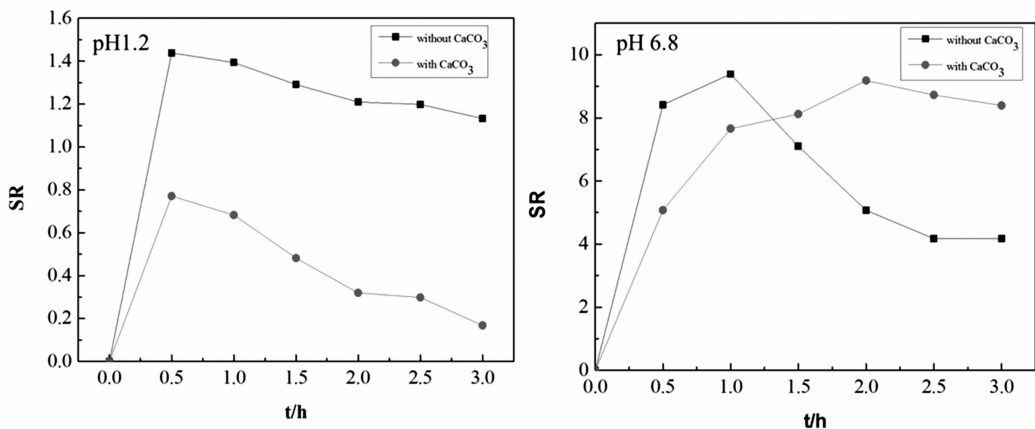


图 5 微球溶胀率

Figure 5 Swelling rate of microspheres

未添加 CaCO_3 的微球在 PBS 中溶胀 1h 后开始大量胀破溶解,机械性能差,而添加 CaCO_3 的 $\text{ALG-Ca}/(\text{CHI}/\text{ALG})_3$ 微球在 30min 后表层开始胀破,但依然成球形,机械性能明显提高。这是由于在 $\text{pH}=6.8$ PBS 溶液中,ALG 分子链上羧基发生电离,使分子间静电斥力增大,使微球交联度降低,而引起微球溶胀至外层胀破脱落。故本论文侧重研究了添加 CaCO_3 为吸附剂的 $\text{ALG-Ca}/(\text{CHI}/\text{ALG})_3$ 微球的一系列性能。

2.3 载芸香叶苷 $\text{ALG-Ca}/(\text{CHI}/\text{ALG})_n$ 微球红外分析

图 6 是原料药芸香叶苷与载药微球的红外光谱图的比较,其中 a 线、b 线分别为载药微球、芸香叶苷的红外谱线。如局部放大图中 a 线所示,在 1653cm^{-1} 处是芸香叶苷结构上酮基伸缩振动吸收峰,在 1623.13cm^{-1} 、 1559.28cm^{-1} 、 1505.9cm^{-1} 、 1455.23cm^{-1} 处是芸香叶苷结构中 $\text{C}=\text{C}$ 的伸缩振动吸收峰^[11],在 875.73cm^{-1} 、 818.95cm^{-1} 为芸香叶苷结构中苯环骨架 $\text{C}-\text{C}$ 伸缩振动峰;说明芸香叶苷药物被包载到微球的空腔内,而微球中药物与微球未发生化学作用。

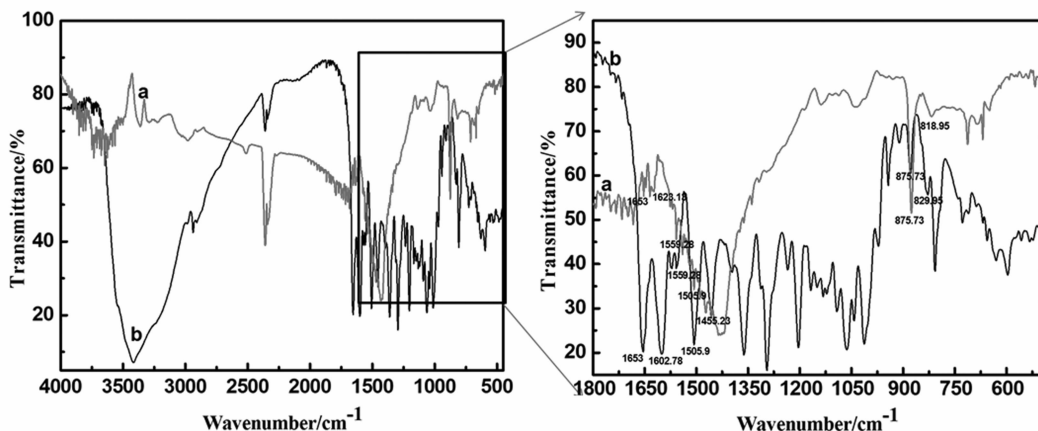


图 6 载药 $\text{ALG-Ca}/(\text{CHI}/\text{ALG})_3$ 微球和芸香叶苷红外光谱图

Figure 6 Infra-red spectrogram of drug bearing $\text{ALG-Ca}/(\text{CHI}/\text{ALG})_3$ microspheres and rutin hydrate

2.4 载芸香叶苷 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球形貌和粒径分布

如图 7 可以清晰观察到,包载芸香叶苷 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 湿微球呈类球形,尺寸均一,表面光滑,分散性良好;未包载芸香叶苷的微球是白色透明的,而包载芸香叶苷后微球的颜色变为草绿色,表明 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球载药成功。

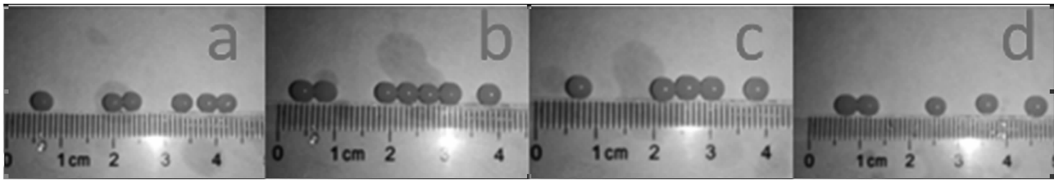


图 7 不同膜层数制备出的微球形貌图
(a)0 层;(b)2 层;(c)4 层;(d)6 层

Figure 7 Morphology of microspheres prepared by different film layers
(a)0 layer; (b)2 layers; (c)4 layers; (d)6 layers

表 1 为千分尺(精度 0.001mm)测定不同层数湿微球的平均粒径,载芸香叶苷 ALG-Ca 微球的平均直径为 3446 μ m;载芸香叶苷 ALG-Ca/(CHI/ALG)微球的平均直径为 3657 μ m;载芸香叶苷 ALG-Ca/(CHI/ALG)₂ 微球的平均直径为 3861 μ m;载芸香叶苷 ALG-Ca/(CHI/ALG)₃ 微球的平均直径为 4061 μ m。随着覆膜层数增加,湿微球平均粒径增大。

表 1 不同膜层数湿微球的平均直径

Table 1 Average diameter of different layers of wet microspheres

	0 层	2 层	4 层	6 层
平均粒径/ μ m	3446	3657	3861	4061

图 8 为包载芸香叶苷的微球的 SEM 图。图 8(a)中可以清晰观察到,包载芸香叶苷 ALG-Ca 微球呈类球形,分散性良好。图 8(b、c)中可以观察到 ALG-Ca 微球表面和剖面非常粗糙,这是因为吸附剂 CaCO₃ 引起。图 8(d)为载药 ALG-Ca/(CHI/ALG)₃ 微球剖面边缘上可以清晰观察到层状膜结构表明海藻酸钠与壳聚糖盐酸盐通过静电作用形成复合膜,且膜层总厚度为 20.22 μ m。

选取 300 个大小均匀的 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 干微球,利用电子千分尺(精度 0.001mm)测量 300 个微球的直径,统计粒径分布情况,结果见图 9,平均粒径为 1016 μ m,最小粒径为 794 μ m,最大粒径为 1196 μ m,其中 1000 μ m~1150 μ m 的微球占 50%。

2.5 载芸香叶苷 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球的释药实验

2.5.1 包封率与载药量测定 表 2 为不同膜层载药 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球的包封率和载药量。从表中可以看出,载芸香叶苷微球的载药量和包封率随着包覆膜层的增加呈下降趋势。

表 2 不同膜层微球的包封率和载药量

Table 2 Drug loadings and coating rate of different layers of microspheres

	0 层	2 层	4 层	6 层
载药量(%)	0.78	0.76	0.40	0.30
包封率(%)	9.70	8.40	4.40	3.00

2.5.2 载芸香叶苷 ALG-Ca/(CHI/ALG)_n 微球释药性研究

(1) 载药微球在 pH=1.2 的生理盐水中的释药行为

图 10 是载药微球在 pH=1.2 的生理盐水中的释药曲线图。芸香叶苷在短时间内大量释放,但是由

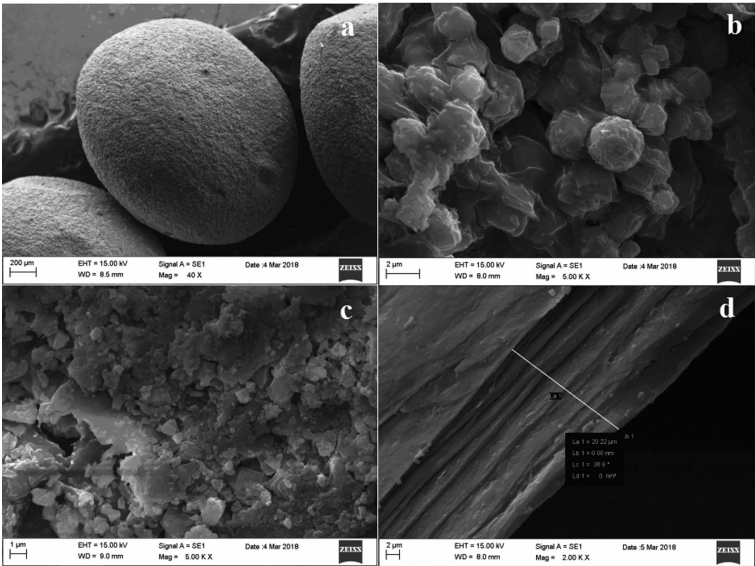


图 8 (a)载药 ALG-Ca 微球 SEM 图;(b)载药 ALG-Ca 微球表面 SEM 图;
(c)载药 ALG-Ca 微球剖面 SEM 图;(d)载药 ALG-Ca/(CHI/ALG)₃ 微球剖面 SEM 图
Figure 8 (a)SEM picture of drug bearing ALG-Camicrospheres;(b)SEM picture of drug bearing
ALG-Camicrospheres' surface;(c)SEM picture of drug bearing ALG-Camicrospheres' section;
(d)SEM picture of drug bearing ALG-Ca/(CHI/ALG)₃ microspheres' section

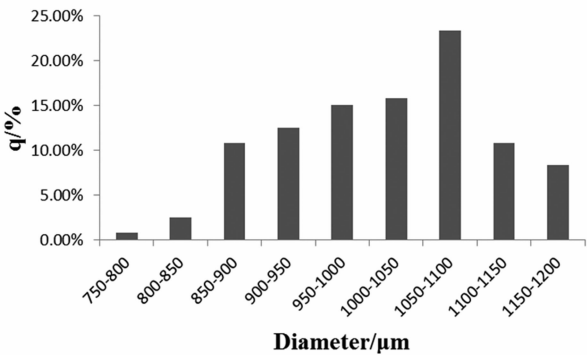


图 9 载药 ALG-Ca/(CHI/ALG)₃ 微球的粒径分析
Figure 9 Particle size analysis of drug bearing ALG-Ca/(CHI/ALG)₃ microspheres

于芸香叶苷微溶于 pH=1.2 的生理盐水中,故 3h 后释放率为 60%左右。而存在于微球中的芸香叶苷在 3h 后释放率为 10%左右。由于在 pH=1.2 的生理盐水中,CHI 分子链上氨基、羟基与 ALG 分子链上羧基间形成氢键,使微球交联更加紧密而发生收缩,内部孔径变小,且芸香叶苷微溶于 pH=1.2 的生理盐水,分子尺寸较大,通过膜孔受阻,故芸香叶苷释放率降低。此外,芸香叶苷释放率随着层数增加而降低,表明层层自组装微球可以延缓药物释放。

(2)在 PBS 缓冲液中的释药研究

图 11 是载药微球在 PBS 溶液(pH=6.8)中的释药曲线图。芸香叶苷在短时间内大量释放,是因为芸香叶苷能溶于 PBS 溶液(pH=6.8)中,故在 3h 后释放率为 100%左右。未包覆 CHI 和 ALG 的凝胶微球,在 3h 内累计释放率为 90%左右。包覆 CHI 和 ALG 膜后的凝胶微球,在 3h 内累计释放率为 70%左右。进一步包覆 CHI/ALG 至 4 和 6 层,累计释放速率也进一步降低,表明层层自组装 CHI/ALG 膜可以延缓药物释放。

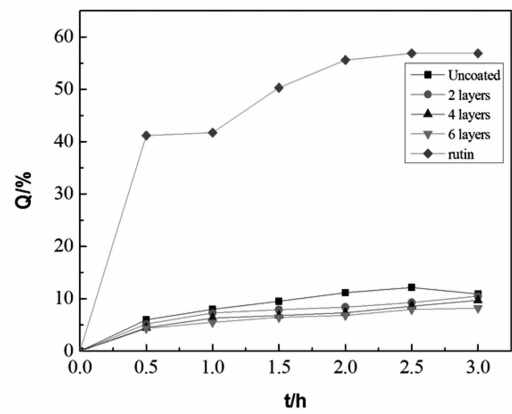


图 10 载药微球在盐酸溶液中的释药曲线

Figure 10 Release profiles of drug bearing microsphere in hydrochloric acid solution

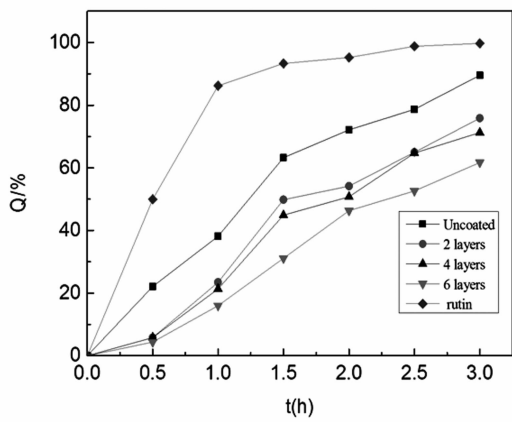


图 11 载药微球在 PBS 溶液中的释药曲线

Figure 11 Release profiles of drug bearing microsphere in PBS

3 结论

本文以碳酸钙为吸附剂,海藻酸钙为内核,CHI 和 ALG 为囊材制备微球,并对其释药行为进行了研究,得到以下结论:

- (1) 制备分散性良好、平均粒径在 $15\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ 的 CaCO_3 微球;
- (2) 添加 CaCO_3 可提高载药 $\text{ALG-Ca}/(\text{CHI}/\text{ALG})_n$ 微球的成球性和机械性,微球剖面边缘出现层层膜结构表明 CHI 和 ALG 复合成膜包覆在凝胶表面,载药 $\text{ALG-Ca}/(\text{CHI}/\text{ALG})_3$ 微球平均粒径为 $1016\mu\text{m}$,膜层总厚度约为 $20.22\mu\text{m}$;
- (3) 研究载芸香叶苷 $\text{ALG-Ca}/(\text{CHI}/\text{ALG})_n$ 微球释药性,结果表明,在 37°C , $\text{pH}=1.2$ 生理盐水和 $\text{pH}=6.8$ PBS 溶液的环境下聚合物膜层数越多对芸香叶苷缓释能力越强。

参考文献:

[1] 林静. 中国临床药理学杂志,2009,3:256+263.
[2] 郭玉,卢艳风,郑兴,刘运美,刘刚,唐国涛. 应用化工,2012,1:177~179.
[3] 吕鹏,黄晓舞,吕秋军. 中国中药杂志,2007,19:1961~1964.
[4] 艾凤伟,王佳瑜,李艳风,李岩,周志慧. 中国实验方剂学杂志,2010,(17):32~35.

- [5] Fernández-Pérez M, Villafranca-Sánchez M, González-Pradas E, Mantinez-López F, Flores-Céspedes F. J Agric Food Chem, 2000, 48: 938~943.
- [6] 王婷,王玲,何娉婷,薛建军,孙瑶. 化工环保,2014,34(1):76~80.
- [7] 向飞,严慧琼,陈秀琼,张永利,王雅婕,李玉洁,李嘉诚. 化工新材料,2016,44(2):165~168.
- [8] 颜慧琼,李嘉诚,冯玉红,胡文涛,牛迪,林强. 精细化工,2013,30(2):121~125+148.
- [9] Bunker S, Staller C, Willenbacher N. Int J Adhes Adhes, 2003, 23(2): 29~38.
- [10] 马英丽,孙志国,崔明宇. 中成药,2008,30(3):368~371.
- [11] 苏秀霞,赵艳,李仲谨,陈红梅. 食品科技,2011,36(1):219~223.

Research on Synthesis and Drug Release of Rutin Alginate/Chitosan Microspheres Prepared by Layer-by-layer Self-assembly Method

CAI Jie-hui¹, YANG Ying-quan², XIE Sheng-tao¹, ZHENG Yan-fei^{1*}

(1. College of Chemistry & Chemical Engineering, Guangxi Normal University for Nationalities, Chongzuo 532200, China;

2. Chongzuo Branch, CITIC Dameng Mining Industries Limited, Chongzuo 532200, China)

Abstract: In order to improve the spheronization and mechanical properties of drug-loaded microspheres, rutin-loaded microspheres were prepared, where CHI with oppositely charged ALG-Na was deposited on different layers through complexation by layer-by-layer self-assembly method. In this method, CaCO₃ microspheres as adsorbent were made by stirring coprecipitation method and rutin-loaded ALG-Ca template gel was prepared by ion cross-linking method. This paper utilized FT-IR, SEM, swelling test and drug release experiment in vitro to characterize the properties of drug-loaded microspheres. The results showed that CaCO₃ microspheres as adsorbent could enhance the spheronization and mechanical properties of the drug-loaded ALG-Ca/(CHI/ALG)₃ microspheres. The multilayer structure were formed on edge of vertical section of microsphere. The membrane thickness was approximately 20.22 μm. Meanwhile, by investigating the drug release experiments of ALG-Ca/(CHI/ALG)_n microspheres, it was found that when pH of the normal saline was 1.2, pH of PBS was 6.8 and the temperature of the solution was 37 °C, the more layers the microspheres have, the lower the rutin release rate is.

Key words: CaCO₃ microsphere; Layer-by-layer self-assembly; Alginate; Chitosan hydrochloride; Rutin