

徐 华,周红军,周新华,等. 毒死蜱/阳离子改性壳聚糖/海藻酸钠复合微球的表征与缓释[J]. 江苏农业科学,2018,46(7):108-111.  
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2018.07.026

# 毒死蜱/阳离子改性壳聚糖/海藻酸钠复合微球的表征与缓释

徐 华,周红军,周新华,李英玲,穆筱梅,林 柳

(仲恺农业工程学院化学化工学院,广东广州 510225)

**摘要:**采用挤压法制备阳离子改性壳聚糖/海藻酸钠/毒死蜱复合缓释复合微球。通过傅里叶红外光谱仪、热重分析仪、光学显微镜等表征微球化学组成、形貌结构,并用单因素分析考察 pH 值、温度以及离子浓度对缓释性能的影响。结果表明,载药复合微球的缓释行为表现出对离子浓度、pH 值、温度的响应,用 Korsmeyer-Peppas 动力学模型研究其缓释机制,药物在微球内以扩散溶解机制释放,释放行为复合一级动力学模型。

**关键词:**复合微球;缓释性能;毒死蜱;海藻酸钠;改性壳聚糖;缓释农药新剂型;释放机制;释放行为

**中图分类号:** TQ450.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2018)07-0108-04

常规化学农药制剂由于其利用率低、流失严重、环境食品安全等缺点,很难适应当代社会可持续发展的理念,而缓释技术为化学农药的发展提供了思路,并得到了广泛关注<sup>[1-2]</sup>。目前,已有多种缓释剂型被报道,如微胶囊制剂<sup>[3]</sup>、包结化合物制剂<sup>[4]</sup>、均一制剂<sup>[5]</sup>、吸附型制剂<sup>[6]</sup>等。无论何种制剂,缓释载体都是非常重要的组成部分<sup>[7-9]</sup>。

海藻酸钠作为缓释载体具有无毒、成本低、可生物降解、良好的生物相容性等特点,是常用的药物缓释载体<sup>[10]</sup>。由于其多糖构建的多孔网络结构在溶剂中的溶蚀,药物突释现象显著<sup>[11]</sup>,制约了这类材料在药物传输系统中的发展。壳聚糖是一类天然阳离子高分子材料,将壳聚糖用于聚阴离子的海藻酸钠缓释材料中,通过静电、氢键等作用可达到调节缓释性能的目的<sup>[12]</sup>。将壳聚糖阳离子化,进一步提高壳聚糖分子内阳离子的密度用于海藻酸钠缓释体系中的报道较少。

本研究以阳离子改性壳聚糖和海藻酸钠作为缓释载体,采用挤压法制备改性壳聚糖/海藻酸钠/毒死蜱复合缓释微球。研究复合微球的缓释性能,为开发对环境友好的缓释农药新剂型提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 试验材料

主要材料有海藻酸钠(分析纯,天津市北联精细化学品开发有限公司)、毒死蜱(分析纯,江苏景宏化工有限公司)、氯化钙(分析纯,天津市福晨化学试剂厂)、壳聚糖(chitosan,

简称 CTS,脱乙酰度 $\geq 95\%$ ,分子量为 20~40 万,上海麦克林生化科技有限公司)、无水乙醇(分析纯,天津市大茂化学试剂厂);丙烯酰胺、过硫酸铵、亚硫酸氢钠、2,3-环氧丙基三甲基氯化铵(glycidyl trimethyl ammonium chloride,简称 GTA)、丙酮、氢氧化钠,均为分析纯,购自国药集团化学试剂有限公司。

### 1.2 仪器与设备

主要仪器有 85-2 型恒温磁力搅拌器(常州澳华仪器有限公司)、KH-250 型超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司)、T6 新世纪型紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司)、Q600 热重分析仪(美国 TA 仪器公司)、Spectrum 100 型傅立叶变换红外光谱仪(珀金埃尔默仪器有限公司)、CX41 型光学显微镜(日本 Olympus 公司)。

### 1.3 改性壳聚糖的制备<sup>[13]</sup>

在装有聚四氟乙烯搅拌器、回流冷凝管的 500 mL 三口烧瓶中加入 5 g 壳聚糖、100 mL 无水乙醇,置于恒温水浴中,在 78℃ 条件下加热 60 min,然后冷却至 50℃,加入 1.05 g 过硫酸铵、0.35 g 亚硫酸氢钠,搅拌 10 min,加入 20 g 丙烯酰胺,恒温搅拌 4 h。将恒温水浴调至 70℃,加入 0.24 g 氢氧化钠,后加入 2.6 g 2,3-环氧丙基三甲基氯化铵,恒温搅拌 2.5 h,过滤,用丙酮洗涤滤饼数次,100℃ 条件下干燥 24 h,得到改性壳聚糖产品。

### 1.4 复合微球的制备

称取 0.30 g 海藻酸钠于 10 mL 水中,称取 0.25 g 毒死蜱于 5 mL 乙醇中,称取 0.25 g 改性壳聚糖于 5 mL 水中。将上述溶液混合,混合后倒入海藻酸钠溶液中搅拌并超声 20 min。利用注滴法将上述混合液滴入 80 mL 8% CaCl<sub>2</sub> 溶液,滴加速度为 50 mL/h,滴加完后继续搅拌 1 h。过滤得到产品,并于 50℃ 条件下干燥 24 h,得到复合微球,并测得复合微球的载药量(loading capacity 简称 LC)<sup>[14]</sup>。

### 1.5 空白微球的制备

称取 0.30 g 海藻酸钠于 10 mL 水中,称取 0.25 g 毒死蜱于 5 mL 乙醇中,后倒入海藻酸钠溶液中搅拌并超声 20 min。

收稿日期:2016-11-11

基金项目:国家自然科学基金(编号:21576303);广东省科技计划(编号:2014A020208126、2015A020209197、2015A020209185);广东省教育厅特色创新项目(编号:2015KTSX064、2014KQNCX163)。

作者简介:徐 华(1983—),男,湖北洪湖人,博士,讲师,从事农药缓释制剂的制备与应用研究。E-mail:dlutxuhua@163.com。

通信作者:周新华,博士,教授,从事绿色精细化学品研究。Tel:(020)89003053;E-mail:cexinhua@163.com。

利用注滴法将上述混合液滴入 80 mL 8%  $\text{CaCl}_2$  溶液,滴加速度为 50.0 mL/h,滴加完继续搅拌 1 h。过滤得到产品,并于 50 °C 条件下干燥 24 h,得到空白微球,并测得复合微球的载药量。

### 1.6 复合微球缓释性能测试<sup>[14]</sup>

称取定量( $M_1$ , mg)复合微球,转移至有 100 mL 50% 乙醇水溶液的锥形瓶中。间隔固定时间( $t$ ),取出 5 mL 样品溶液,同时向锥形瓶中补充等体积介质,将 5 mL 样品溶液稀释到 50 mL,用紫外分光光度计扫描,毒死蜱随着时间的累积释放率为  $R_i$ ,绘制  $t-R_i$  曲线作为毒死蜱的缓释动力学曲线。

毒死蜱随着时间的累积释放率  $R_i$  按式(1)进行计算:

$$R_i = \begin{cases} \frac{\rho_i \times 0.1}{M_1 \times LC} & (i=1) \\ \frac{\rho_i \times 0.1}{M_1 \times LC} + \frac{\sum_{i=1}^{i-1} \rho_i \times 0.005}{M_1 \times LC} & (i=2, 3, 4, \dots) \end{cases} \quad (1)$$

式中: $\rho_i$  为第  $i$  次取出液中毒死蜱的质量浓度(mg/L)。

## 2 结果与分析

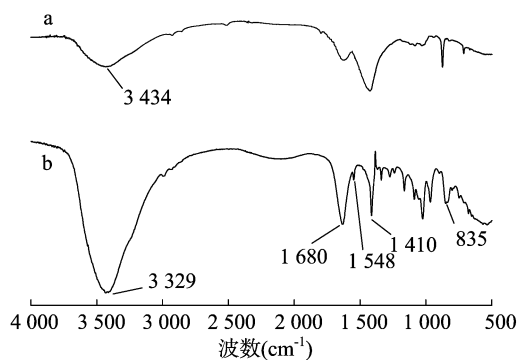
### 2.1 傅氏转换红外线光谱分析(fourier transform infrared spectroscopy, 简称 FTIR)

由图 1 可知,载药后复合微球在 1 548、1 410、835  $\text{cm}^{-1}$  处出现毒死蜱的特征峰,分别属于吡啶环  $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{P}=\text{S}$ ,说明复合微球已经成功复载了毒死蜱。

### 2.2 热重分析(thermogravimetric analysis, 简称 TG)

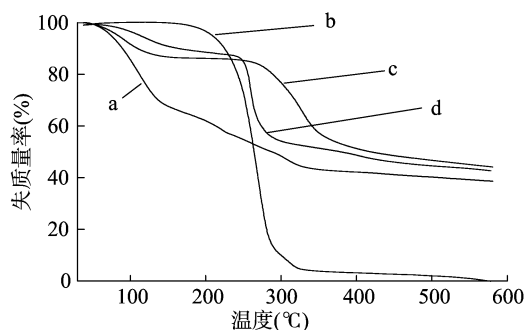
复合微球的第 1 个热失重峰出现在 110 °C,失质量率为 30%,这是复合微球脱去物理吸附水与结晶水所致。复合微球 30% 的失质量率较改性壳聚糖以及海藻酸钠都大,这是由于微球形成后外层的致密空间导致微球内部的水分较难移除。由于海藻酸钠、毒死蜱与壳聚糖絮凝剂的热失重峰比较接近,且相互交集,故复合微球的热失重峰在 200 ~ 400 °C 区

间内的热失重峰较宽,由多个小峰组成,该区间内总失质量率为 31%(图 2)。



a—空白微球; b—复合微球

图1 FTIR 图谱

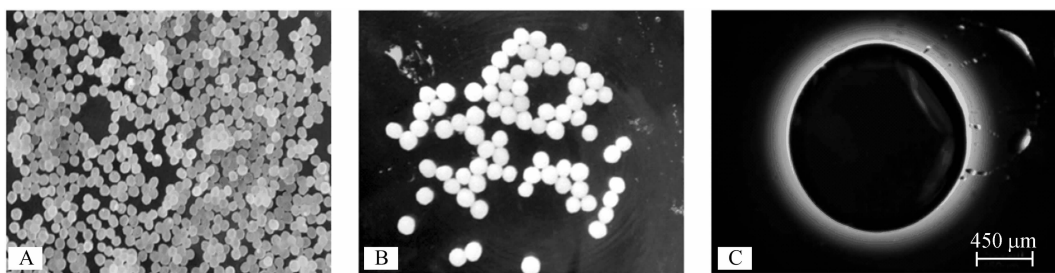


a—复合微球; b—毒死蜱; c—改性壳聚糖; d—海藻酸钠

图2 热重分析曲线

### 2.3 复合微球形貌分析

由图 3 - A、图 3 - C 可知,复合微球的尺寸比较均匀,球形较好。由图 3 - B 可以看出,微球的球形饱满、表面光滑,没有其他微小颗粒的存在。



A、C 均表示干燥微球; B 表示未干燥微球

图3 复合微球形貌

### 2.4 缓释性能分析

由图 4 - A 可知,随着离子浓度的增加,缓释时间延长,缓释性能提高,这是由于微球表面存在渗透压,离子浓度越大,渗透压越大,微球溶胀加剧,微球粒径变大,药物渗透扩散到溶液中需要更多的时间,缓释性能提高。由图 4 - B 可知,温度越高,药物释放越快。由图 4 - C 可知,pH 值为 7 时,缓释效果差于酸性,这是由于  $\text{H}^+$  离子渗透到复合微球内部,可与壳聚糖中的氨基发生质子化,使得复合微球内部静电作用增强,限制药物的扩散,然而  $\text{H}^+$  离子浓度增加,羧酸根离子可结合质子变成羧酸,反而会减弱复合微球内部的静电作用,使

药物扩散溶液,缓释能力减弱。由图 4 - D 可知,与空白微球相比,复合微球缓释效果更好。

为深入研究复合微球的缓释行为,根据药物缓释的数据,本研究根据 Korsmeyer - Peppas 动力学模型研究复合微球的缓释行为。Peppas 经验方程如式(2)所示。分别对图 4 中的缓释数据用式(2)进行拟合,结果如图 5、表 1 所示。

$$\lg R_i = \lg k + n \lg t \quad (2)$$

式中: $R_i$  为累积释放率; $t$  为释放时间; $k$  为常数; $n$  为扩散指数。

由表 1 可知,扩散指数  $n$  基本处于 0.5 与 1.0 之间,复合

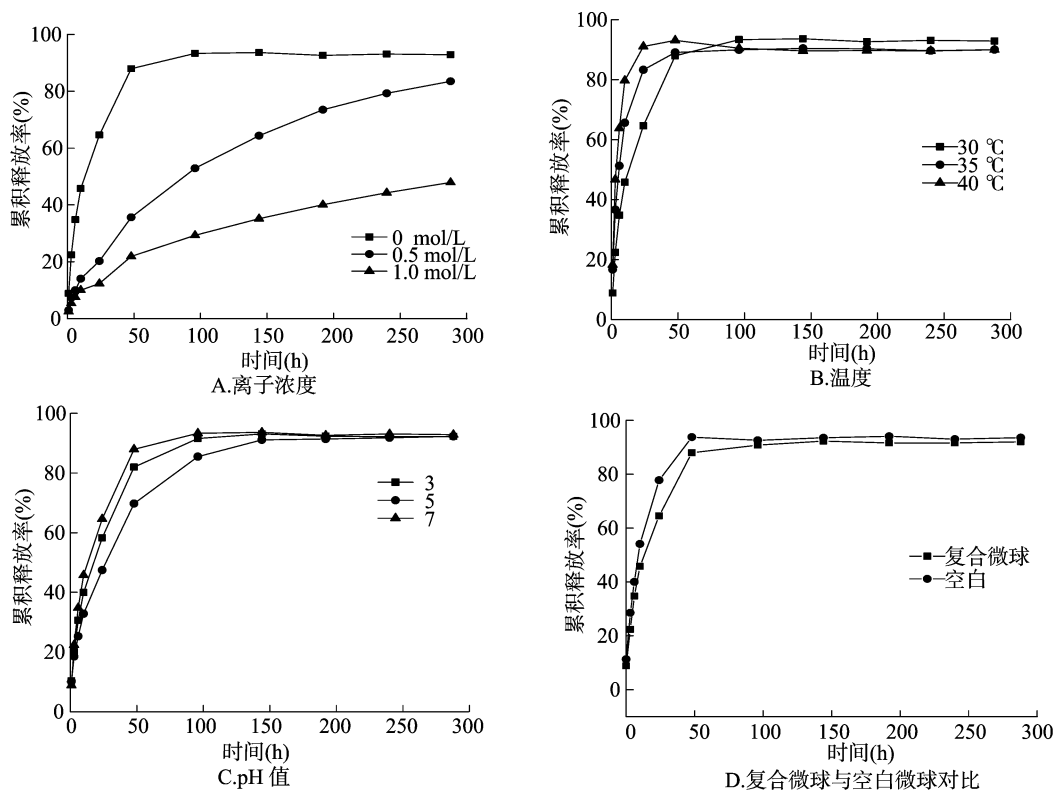


图4 不同条件复合微球缓释性能的影响

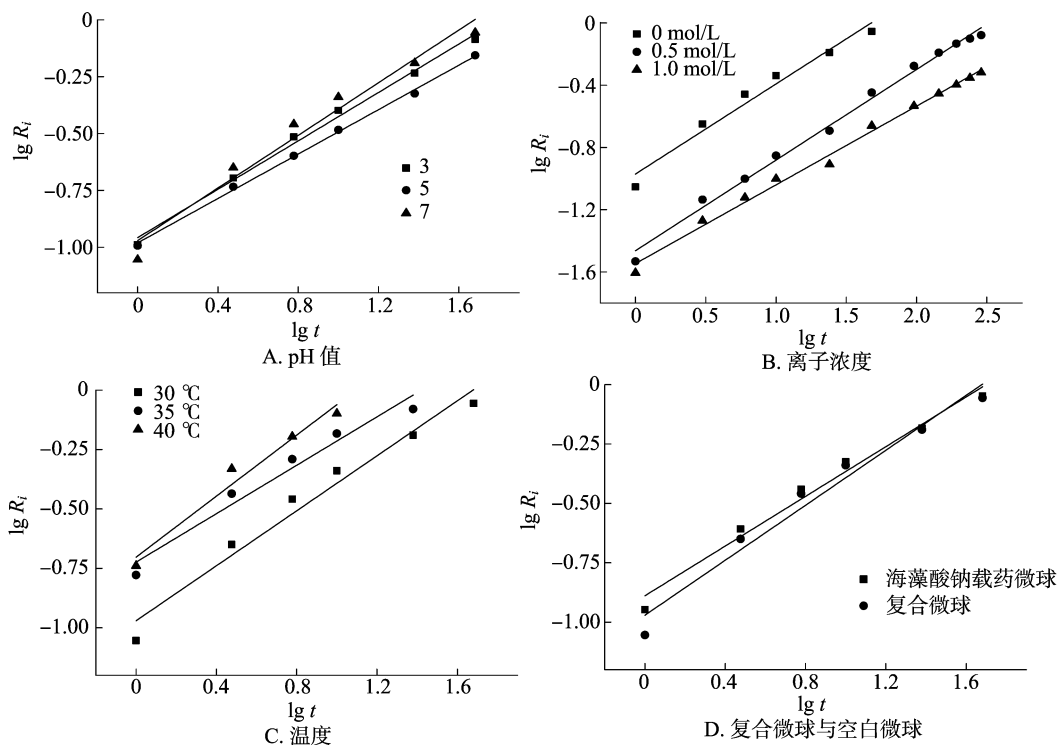


图5 复合微球的 Peppas 拟合方程

微球的释药机制是药物扩散与药物溶出同时存在的。由于在制备复合微球的过程中,部分药物存在于微球外表面,药物置于溶剂中时,这部分药物释放属于溶解释放机制。包埋在载体内部的药物则需要载体溶胀后扩散释放。

对复合微球、空白微球的释放率  $R_i$  与时间用一级动力学进行拟合,如式(3)所示,结果如表2、图6所示。复合微球、空白微球的相关系数分别为 0.991、0.996,这也进一步说明复合微球的缓释机制是药物扩散与药物溶解同时进行

表 1 复合微球的 Peppas 方程拟合参数

项目	<i>k</i>	<i>n</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
复合微球	0.107	0.578	0.962
空白微球	0.129	0.535	0.978
pH 值 = 5	0.105	0.488	0.997
pH 值 = 3	0.110	0.532	0.992
35 ℃	0.187	0.508	0.955
40 ℃	0.198	0.642	0.955
0.5 mol/L	0.034	0.583	0.993
1.0 mol/L	0.028	0.506	0.992

的<sup>[15-16]</sup>。此外,对比空白微球与复合微球的释放半衰期,复合微球的半衰期要长于空白微球,因此加入改性壳聚糖能改善空白海藻酸钠复合微球释放的不足。

$$\ln(1 - R_i) = -kt。$$
 (3)

表 2 一级动力学拟合数据表

样品	速率常数(1/h)	<i>R</i> <sup>2</sup>
空白微球	0.052	0.996
复合微球	0.041	0.991

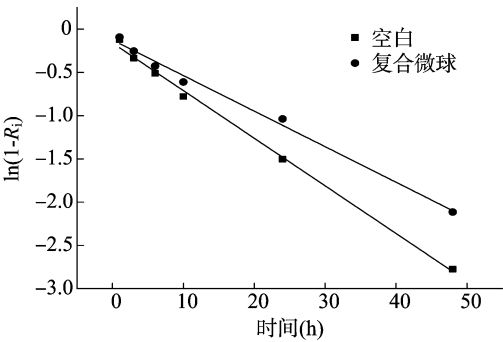


图6 一级动力学拟合直线

3 结论

以改性壳聚糖为复合添加剂,毒死蜱为药物模型,采用挤压法制备改性壳聚糖/海藻酸钠/毒死蜱复合缓释微球。复合微球表面光滑,粒径分布均匀,其缓释行为表现出对离子浓度、pH 值、温度的响应,用 Korsmeyer - Peppas 动力学模型研究缓释机制并研究缓释动力学,药物在微球内释放以扩散机制为主,溶解机制为辅,释放行为复合一级动力学模型。

参考文献:

[1]周新华,廖列文,张志祥,等. 农药缓释微球的制备及其改性研究进展[J]. 农药,2010,49(12):862-867,873.

[2]Prado A G S,Moura A O,Nunes A R. Nanosized silica modified with carboxylic acid as support for controlled release of herbicides[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry,2011,59(16):8847-8852.

[3]Samadzadeh M,Boura S H,Peikari M,et al. A review on self-healing coatings based on micro/nanocapsules[J]. Progress in Organic Coatings,2010,68(3):159-164.

[4]Hirayama F,Uekama K. Cyclodextrin-based controlled drug release system[J]. Advanced Drug Delivery Reviews,1999,36(1):125-141.

[5]Singh B,Sharma D K,Kumar R,et al. Controlled release of thiram from neem-alginate-clay based delivery systems to manage environmental and health hazards[J]. Applied Clay Science,2010,47(34):384-391.

[6]Vallet-Regi M,Ramila A,Delreal R P,et al. A new property of MCM-41:drug delivery system[J]. Chemistry of Materials,2001,13(2):308-311.

[7]谢慧琳,周新华,林粤顺,等. 氨基化改性 MCM-41/毒死蜱缓释体系的制备与性能[J]. 江苏农业科学,2016,44(9):163-166.

[8]许同桃,金玉翠,朱文静,等. 微囊化缓释复合农药海藻酸钠-苯磺隆的制备与表征[J]. 江苏农业科学,2016,44(6):202-204.

[9]曹莉慧,杨华,王立升. 茚虫威缓释固体分散体的制备及性能研究[J]. 江苏农业科学,2016,44(11):160-164.

[10]Li Z L,Chen P,Xu X Z. Preparation of chitosan-sodium alginate microcapsules containing ZnS nanoparticles and its effect on the drug release[J]. Materials Science and Engineering C,2009,29(7):2250-2253.

[11]Lan S F,Kehinde T,Zhang X,et al. Controlled release of metronidazole from composite poly-ε-caprolactone/alginate (PCL/alginate) rings for dental implants[J]. Dental Materials,2013,29(6):656-665.

[12]Zhang Y,Wei W,Lv P,et al. Preparation and evaluation of alginate-chitosan microspheres for oral delivery of insulin[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,2011,77(1):11-19.

[13]董锐,王元,刘婷婷. 改性阳离子淀粉-凹凸棒土复合絮凝剂絮凝采收小球藻[J]. 化工进展,2015,34(5):1433-1439

[14]林粤顺,周新华,周红军,等. 毒死蜱/羽毛蛋白/海藻酸钠复合微球的制备及其缓释性能[J]. 农药,2014,53(12):892-896.

[15]吴洁,丁师杰,陈静,等. 凹凸棒黏土对壳聚糖/海藻酸钠微球释放性能的影响[J]. 高校化学工程学报,2014,28(3):648-653.

[16]Riterp L,Peppas N A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs,spheres,cylinders or discs[J]. Journal of Controlled Release,1987,5(1):23-36.