

## 制备条件对聚蔗糖微球粒径及溶胀度的影响\*

# Effects of Preparation Conditions on Particle Size and Swelling Property of Polysucrose Microspheres

张春艳

ZHANG Chun-yan

(柳州师范高等专科学校化学与生命科学系,广西柳州 545004)

(Department of Chemistry and Life Science, Liuzhou Teachers College, Liuzhou, Guangxi, 545004, China)

**摘要:**为了研究聚蔗糖微球的制备工艺及其溶胀性能,以聚蔗糖 Ficoll-400 为原料,环氧氯丙烷为交联剂,利用反相悬浮聚合法制备聚蔗糖微球,考察聚蔗糖水溶液浓度、交联剂用量、表面活性剂用量、反应温度和反应时间等制备条件对聚蔗糖微球粒径和溶胀度的影响。结果显示:聚蔗糖水溶液浓度范围 20%~25%,乳化剂浓度范围 3.3%~4.9%,反应温度范围 60~70℃,反应时间 1.5~2h 时聚蔗糖微球成球性好,粒度分布均匀;聚蔗糖微球的溶胀性能也受制备条件的影响,其溶胀度 9.81~20.77,表明其具有较好的溶胀性能。

**关键词:**聚蔗糖微球 制备 粒径 溶胀度

**中图分类号:**O636.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-9164(2013)03-0254-04

**Abstract:** In order to study the synthesis process of polysucrose microspheres and their swelling property, polysucrose microspheres were prepared by inverse suspension polymerization using epichlorohydrin as crosslinker and Ficoll-400 as reactant. The preparation conditions were analyzed, including Ficoll-400 concentration, crosslinker amounts, surfactant amounts, reaction temperature, reaction times, to determine their effects on particle size and swelling ratio. The results show that the polysucrose microspheres were more easy to form and their size were more uniform under the preparation conditions that were at 20%~25% Ficoll-400, 3.3%~4.9% emulsifying agent, 60~70℃ reaction temperature and 1.5~2 h reaction time. The swelling property of polysucrose microspheres was also influenced by the preparation conditions, and the degree of swelling ranged from 9.81 to 20.77, indicating they had better swelling property.

**Key words:** polysucrose microsphere, preparation, particle size, swelling degree

蔗糖是自然界生产量最大的高纯度双糖,蔗糖业是广西的经济支柱产业之一<sup>[1]</sup>。蔗糖除主要作为甜味剂使用外,其工业化的产品主要是小分子物质。为了拓宽其应用范围,有人把蔗糖作为化工原料应用于各种合成产物,并已经制备出了各种蔗糖衍生物和蔗糖聚合物。聚蔗糖是蔗糖直接共聚得到的一种蔗糖聚合物,商品名为 Ficoll 或 Dormacoll。Ficoll 可用

于细胞的密度梯度分离<sup>[2]</sup>、功能食品的添加剂<sup>[3]</sup>、疫苗的可控制释放<sup>[4]</sup>和辅药<sup>[5]</sup>。我们已经利用聚蔗糖合成了聚蔗糖水凝胶,而且发现该物质用作药物的缓释载体具有较好的缓释效果<sup>[6]</sup>。由于高分子微球既可以作为色谱分离的填料,即层析介质,也可以用来负载药物应用到缓释领域,即作为缓释载体。因此,近年来,高分子微球的制备及应用研究已成为热点。杨晶<sup>[7]</sup>采用分步法先由蔗糖合成聚蔗糖,继而制备了平均粒径为 200~500 $\mu\text{m}$ 的聚蔗糖微球,研究了其对 BSA 的等温吸附。本文采用悬浮聚合法,通过调节聚蔗糖水溶液浓度、交联剂用量、乳化剂用量、反应温度和反应时间等参数制备聚蔗糖微球,考查上述制备条件对制备工艺及其溶胀性能的影响。这为拓宽聚

收稿日期:2013-01-07

修回日期:2013-03-20

作者简介:张春艳(1972-),女,硕士,副教授,主要从事药用高分子材料研究。

\*广西教育厅科研立项项目(201106LX692);柳州师范高等专科学校重点项目(LSZ2010A001)资助。

蔗糖的应用研究提供了基础资料。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂及仪器

聚蔗糖-400(Ficoll-400)由天津市聚合科贸有限公司提供;环氧氯丙烷,氢氧化钠等为分析纯,由国药集团化学试剂有限公司提供;Span-80 为化学纯,由广东光华化学有限公司提供。

SA-CP3 型离心式激光粒度分析仪由日本岛津仪器有限公司生产;JM 系列电子计数天平出厂于浙江省余姚纪铭称重校验设备有限公司。

### 1.2 聚蔗糖微球的制备方法

称取 5.00g Ficoll-400 粉末配成一定浓度的水溶液(水相),充分搅拌使之成透明状,将溶有 Span-80 的一定量氯苯(油相)加入水相中,再加入等体积的环氧氯丙烷和 50wt% NaOH。水浴加热,在较低温度下反应 1.5h 后,升温至 90℃并固化一定时间。再冷却,过滤,产物先用去离子水洗涤,再用甲醇洗涤,冷冻干燥后密封保存。

### 1.3 聚蔗糖微球的粒径测定

以去离子水为分散介质,超声发生器振荡使样品充分分散,用 SA-CP3 型离心式激光粒度分析仪测定聚蔗糖微球粒径(中位径  $d_{50}$ ),同时获取粒度分布数据表和分布曲线。

### 1.4 聚蔗糖微球溶胀度(SR)的测定

准确称取 0.1000g 聚蔗糖微球 ( $W_0$ ),转移至致密尼龙袋中,浸泡于 25℃的蒸馏水中。每隔一段时间取出称重 ( $W$ ),按式  $SR = (W - W_0)/W_0$  计算其溶胀度。微球质量恒定时达溶胀平衡 ( $W_{max}$ ),此时的溶胀度为最大溶胀度 ( $SR_{max}$ )。

## 2 结果与分析

### 2.1 聚蔗糖微球的粒度大小及分布

图 1、图 2 是粒径为 56.7 $\mu\text{m}$  的聚蔗糖微球的粒度大小及分布。

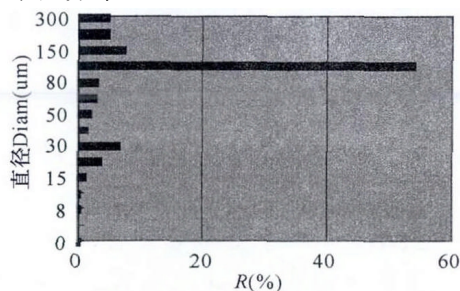


图 1 聚蔗糖微球粒度大小频度分布

Fig. 1 Differential graph of particle size of microspheres

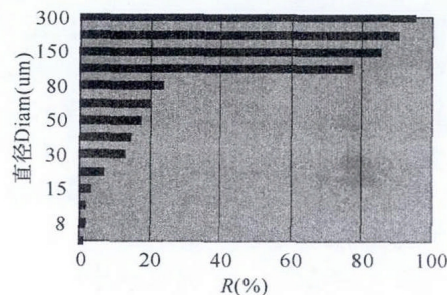


图 2 聚蔗糖微球粒度大小累积分布

Fig. 2 The cumulative distribution of particle size of microspheres

### 2.2 制备条件对聚蔗糖微球粒径的影响

#### 2.2.1 聚蔗糖水溶液浓度对微球粒径的影响

Ficoll-400 的浓度对能否成球及微球粒径有重要影响。当浓度过低时,反应速度慢,有时不能成球或所得微球较软。增大反应物浓度,微球粒径增大。但浓度过大时,溶液过于粘稠,分散不均匀,所得微球形状不规则且弹性减少硬度增加,有片状物存在。从表 1 可以看出,聚蔗糖浓度控制在 20%~25%时,成球性好,圆球率高,粒度分布均匀。

表 1 可溶性聚蔗糖浓度对微球粒径的影响

Table 1 The effect of concentration of soluble polysucrose on mean particle size

聚蔗糖浓度 Polysucrose concentration(%)	$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	聚蔗糖浓度 Polysucrose concentration(%)	$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )
10	不能成球 Unable balling	25	81.49
15	56.07	30	94.98
20	70.83		

#### 2.2.2 交联剂用量对微球粒径的影响

常用的化学交联剂有环氧氯丙烷、戊二醛等,本研究用环氧氯丙烷作交联剂。表 2 结果表明,随着交联剂用量的增加,聚蔗糖交联程度随之增加,成球的速度加快,粒径增大,但到一定程度后微球粒径变化不大,再增加则会引起微球之间的交联粘联(连接)而形成片状物。

表 2 交联剂用量对微球粒径的影响

Table 2 The effect of crosslinker amounts on mean particle size

交联剂 Crosslinker amounts(mol/L)	$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	交联剂 Crosslinker amounts(mol/L)	$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )
0.68	44.59	1.02	87.35
0.85	70.83	1.19	98.47

#### 2.2.3 乳化剂用量对微球粒径的影响

聚蔗糖溶液和氯苯是两种不相溶的液体,在搅拌这种高剪切力的作用下可以混合均匀,但这种分散状态不稳定。可以通过加入乳化剂降低相界面间的自

由能来稳定乳液;同时又可以通过立体位阻、静电排斥作用和生成的聚蔗糖微球表面形成一层保护层,避免微球表面彼此凝聚、粘联和集结。我们选用较为常见的 Span-80(HLB4.3)作为乳化剂。从表 3 可以看出,随着 Span-80 用量的增加,聚蔗糖微球的粒径减小。不加乳化剂或乳化剂浓度低于 2.5%时,聚蔗糖因难以分散而黏联在一起,导致成球性差甚至难以成球。当浓度在 3.3%~4.9%时,成球性好,粒径分布相对较窄,且无论是在干态还是溶液中,微球的分散性均好,无黏联。但是当乳化剂用量 $\geq 5\%$ 后,乳化剂的影响有所减小。

表 3 表面活性剂用量对微球粒径的影响

Table 3 The effect of surfactant amounts on mean particle size

Span-80 用量 Span-80 amounts(%)	$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	Span-80 用量 Span-80 amounts(%)	$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )
2.5	不能成球 Unable balling	4.9	70.83
3.3	105.38	5.7	48.23
4.1	91.68		

#### 2.2.4 反应温度对微球粒径的影响

提高反应温度有利于增加环氧氯丙烷在水中的溶解度,从而提高传质系数,加快交联速度,有利于成球。但是温度过高,也使体系不稳定,所得微球的粒径分布变宽甚至暴聚。我们采取先在较低温度 50~80 $^{\circ}\text{C}$ 反应 1.5h,再升温至 90 $^{\circ}\text{C}$ 固化 10h 的措施,所得微球粒径见表 4。

表 4 反应温度对微球粒径的影响

Table 4 The effect of reaction temperature on mean particle size

反应温度 Swelling degree( $^{\circ}\text{C}$ )	$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	反应温度 Swelling degree( $^{\circ}\text{C}$ )	$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )
50	41.29	70	70.83
60	54.69	80	92.98

从表 4 结果可以看出,反应的温度过高(如 80 $^{\circ}\text{C}$ ),所得微球粒径增加,弹性减少,脆性增加;反应的温度过低(如 50 $^{\circ}\text{C}$ ),交联速度慢,所得微球强度不够;在反应温度为 60~70 $^{\circ}\text{C}$ 时,所得微球既有一定的强度又具有较好的弹性,因而适宜的反应温度为 60~70 $^{\circ}\text{C}$ 。

#### 2.2.5 反应时间对微球粒径的影响

延长反应时间,有利于反应物之间的充分接触、碰撞、交联,从而有利于交联反应。采用 20%的聚蔗糖水溶液,交联剂用量为 0.85mol/L, Span-80 用量为 4.9%,水油比为 1:6,反应温度为 70 $^{\circ}\text{C}$ 时,考查反应时间对微球粒径的影响(表 5)。表 5 的结果表

明,随着反应时间的延长,聚蔗糖微球的粒径增大,但并不呈线性关系。当反应时间为 1.5~2h 时,微球的粒径适中,弹性较好。

表 5 反应时间对微球粒径的影响

Table 5 The effect of reaction times on mean particle size

反应时间 Swelling time(h)	$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	反应时间 Swelling time(h)	$d_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )
1.0	47.36	2.0	82.14
1.5	70.83	2.5	89.58

### 2.3 制备条件对微球溶胀度的影响

微球溶胀性能与其层析行为或药物在其内部的扩散性质密切相关,因而,研究微球的溶胀性能对其应用具有指导意义。

#### 2.3.1 聚蔗糖水溶液浓度对溶胀度的影响

Ficoll-400 水溶液的体积分数对微球溶胀度有重要影响(图 3)。从图 3 可以看出,随着聚蔗糖水溶液体积分数的增加,微球的溶胀速度变慢。而  $SR_{\text{max}}$  值以 20%的聚蔗糖水溶液制得的微球最大,30%的最小。增大聚蔗糖水溶液的体积分数,会增加聚蔗糖分子之间的交联,使微球内部结构紧密,溶胀度下降。聚蔗糖水溶液体积分数过低(如 15%),所得微球内部结构疏松,最大溶胀度不及 20%的聚蔗糖水溶液大。而浓度过高(如 30%),所得微球内部结构过于密实,微球的溶胀度要比其它 3 组小得多。

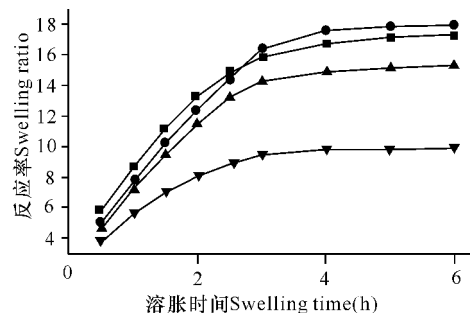


图 3 聚蔗糖溶液浓度对微球溶胀度的影响

Fig. 3 Swelling degree of microparticles against polysaccharose concentration

■:15%, ●:20%, ▲:25%, ▼:30%.

#### 2.3.2 交联剂用量对微球溶胀度的影响

实验表明,当交联剂用量低于 0.68mol/L 时制得的微球软且易破碎,而高于 1.02mol/L 时所得微球强度虽大,但弹性小,也易破碎。交联剂用量在 0.68~1.02mol/L 时(图 4),随交联剂用量增加,微球的溶胀度减小。可能的原因是随交联剂用量增加,聚蔗糖的交联程度增大,微球内部致密程度增加,水分子向内渗透的速度变小,溶胀度下降。当交联剂用量为 0.85mol/L 时,所得的聚蔗糖微球的溶胀

度最好。

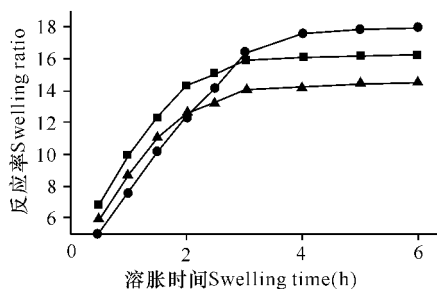


图4 交联剂用量对微球溶胀度的影响

Fig. 5 Welling degree of microparticles against crosslinker amounts

■: 0.68mol/L, ◆: 0.85mol/L, ▲: 1.02mol/L.

### 2.3.3 反应温度和反应时间对微球溶胀度的影响

当聚蔗糖水溶液的浓度为20%，交联剂用量为0.85mol/L，水油比为1:6时，所得聚蔗糖微球的溶胀度见表6。从表6可以看出，提高反应温度和延长反应时间均有利于加快交联速度，有利于成球，但所得微球的溶胀度减少。温度过高，也使所得微球脆性增加，溶胀度急速减少；而温度过低，时间过短，所得微球溶胀性能虽好，但微球较软，甚至微球之间有粘联。因此，将反应温度控制在60~70℃，反应时间控制在1.5~2h，所得微球既具有一定的弹性和强度，又具有较好的溶胀度。

表6 反应温度和反应时间对聚蔗糖微球溶胀度的影响

Table 6 Swelling ratio of polysucrose microspheres against reaction temperature and times

反应时间 Swelling time(h)	反应温度 Swelling degree(℃)			
	50	60	70	80
1	20.77	19.29	18.83	15.51
1.5	19.19	18.62	17.97	14.28
2	18.06	17.01	16.62	13.75

### 3 结论

本文在聚蔗糖 Ficoll-400 的基础上，利用反相悬

浮聚合法，制备聚蔗糖微球，考察聚蔗糖水溶液浓度、交联剂用量、乳化剂用量、反应温度和反应时间等制备条件对聚蔗糖微球粒径和溶胀度的影响。结果显示：聚蔗糖水浓度范围20%~25%，乳化剂浓度范围3.3%~4.9%，反应温度范围60~70℃，反应时间1.5~2h时聚蔗糖微球成球性好，粒度分布均匀；聚蔗糖微球的溶胀性能也受制备条件的影响，其溶胀度在9.81~20.77之间时具有较好的溶胀性能。该研究为拓宽聚蔗糖的应用范围提供了基础资料。

### 参考文献:

- [1] 梁智, 黄国红, 罗鸣. 蔗糖衍生物的化工开发[J]. 广西轻工业, 2000(1): 19-21.
- [2] 唐瑞珍. 聚蔗糖密度梯度法分离棉鼠丝虫微丝蚴[J]. 国际医学寄生虫病杂志, 1981(4): 184.
- [3] Booth G P. Controlled-release formula for performance drinks[P]. USP5980968, 1999-11-9.
- [4] Pankaj M. Vaccine delivery system for immunization, using biodegradable polymer microspheres[J]. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, 1997, 20(3): XI.
- [5] Hilgers L A, Lejeune G, Nicolas I, et al. Sulfolipo-cyclodextrin in squalane-in-water as a novel and safe vaccine adjuvant [J]. Vaccine, 1999, 17(3): 219-228.
- [6] 张春艳, 杨华, 王立升. 聚蔗糖水凝胶的制备及其在药物控制释放中的应用[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(23): 14361-14363.
- [7] 杨晶. 聚蔗糖微球的制备及应用研究[D]. 天津: 天津大学, 2006.
- [8] Morrison R T, Boyd R N. 有机化学[M]. 复旦大学化学系有机化学教研组, 译. 北京: 科学出版社, 1980: 379-384.

(责任编辑: 尹 闯)



## 广西两国家工程平台通过验收

新闻时间: 2013-6-28

6月25日,由广西科学院承担的“特色生物能源国家地方联合工程研究中心”、“南宁国家生物产业基地生物炼制公共服务平台”项目通过专家委员会验收。

3年间,两项目构建了糖薯技术等4个研究室、生物基化学品等4个实验室,还建立成果转化中试车间,共承担省部级以上项目39项,开展了产业共性关键性技术攻关、成果孵化、成果转化、人才培训和技术服务,为我国特色生物能源、生物产业的发展提供了技术支持。

摘自科学网