

## TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>复合中空微球的选择性改性与药物缓释性能研究

姚礼峰<sup>1,2</sup>, 石燕<sup>1</sup>, 温丽丽<sup>1</sup>, 沈强<sup>2</sup>, 张联盟<sup>2</sup>

(武汉理工大学 1. 应用化学系; 2. 材料复合新技术国家重点实验室, 武汉 430070)

**摘要:** 以聚合物微球为模板, 通过溶胶-凝胶法制备了 TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub> 复合中空微球, 并分别采用硬脂酸和无机磷酸对内层二氧化钛进行了疏水和亲水改性. 扫描电镜 (SEM) 和氮气吸附-脱附结果表明中空微球具有完整的球形空腔和多孔的壳层孔道结构. 傅立叶红外光谱 (FTIR) 证实了内部疏水及亲水改性层的存在. 以布洛芬药物为对象, 采用热重分析 (TGA) 和高效液相色谱 (HPLC) 考察了不同改性对复合中空微球的载药量及缓释性能的影响. 研究表明, 由于存在疏水作用, 硬脂酸改性的中空微球载药量 (189.8 mg/g) 高于未改性中空微球 (177.5 mg/g), 且药物释放速率明显减慢, 53h 内药物释放率仅为 55%; 与此相反, 无机磷酸亲水改性的中空微球载药量减小 (为 153.0 mg/g), 且释放速率提高, 10h 内释放了将近 80% 的药物. 因此, 采用不同的改性基团可以对复合中空微球的药物释放速率进行有效地调控.

**关键词:** 复合中空微球; 药物缓释; 表面改性

中图分类号: TB32

文献标识码: A

### Selective Modification and Application for Controlled Release of TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub> Composite Hollow Spheres

YAO Li-Feng<sup>1,2</sup>, SHI Yan<sup>1</sup>, WEN Li-Li<sup>1</sup>, SHEN Qiang<sup>2</sup>, ZHANG Lian-Meng<sup>2</sup>

(1. Department of Chemistry, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China; 2. State Key Laboratory of Advanced Technology for Materials Synthesis and Processing, Wuhan 430070, China)

**Abstract:** The composite TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub> hollow spheres (CHSs) were successfully prepared *via* sol-gel process using carboxyl-functionalized polystyrene spheres as templates. Then the titania layer was selectively modified with stearic acid and phosphate, forming hydrophobic and hydrophilic interior, respectively. Their hollow and porous structures were confirmed by scanning electron microscope (SEM) and N<sub>2</sub> sorption analysis. Fourier transform infrared (FT-IR) spectra indicate that the interaction between the modifiers and the surface of titania is not physical adsorption but chemical combination. Using ibuprofen (IBU) as a model drug, the investigation of drug loading amounts and release rates shows that they can be regulated by suitable modification. Compare with the unmodified system, the stearic acid modified CHSs exhibit higher drug loading amount and lower release rate due to the hydrophobic effect. The IBU loading amount reaches 189.8 mg/g and only about 55% of IBU is released within 53h. However, the phosphate modified CHSs exhibit relatively low drug loading amount (153.0 mg/g) and high release rate, probably associated to the hydrophilic shells and charge repulsion. Its release percentage reaches nearly 80% within 10h. Therefore, the produced CHSs have potential application in the sustained drug delivery.

**Key words:** composite hollow spheres; controlled release; surface modification

中空微球是一种具有特殊结构的新型材料, 其特有的内部空腔和多孔性的壳层使其在药物缓释方面具有良好的应用前景<sup>[1-2]</sup>. 其中, 无机氧化物中空微球因制备方法简单、稳定性好、具有丰富的物理和

化学性能等受到了广泛关注<sup>[3-7]</sup>.

无机氧化物的突出优点之一是表面易于改性, 通过表面改性可以改善中空微球的缓释性能, 如 SiO<sub>2</sub> 中空微球的表面键合氨基改性<sup>[6]</sup> 和聚合物包覆

改性<sup>[7]</sup>. 而且, 针对不同材料可采用不同的改性方法, 如硅烷化键合改性是硅胶最常用的改性方法; 而对于金属氧化物( $\text{TiO}_2$ 、 $\text{ZrO}_2$ 、 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 等), 化学吸附改性则是一种更加简便有效的方法, 羧酸<sup>[8]</sup>、有机磷酸<sup>[9-10]</sup>等通过 Lewis 酸碱作用可以很容易地在氧化物表面形成稳定的自组装单分子层.

由于药物在载入、保存以及释放中的要求不同, 改性的目的也各不相同, 有时甚至截然相反. 如对于大多数的疏水性有机合成药物, 其载入和保存需要一定的疏水环境, 而药物释放所需的生理环境却是亲水的. 因此, Martin 等采用了对纳米管内外表面分别改性的方法, 通过磷酸吸附和硅烷化键合分别对  $\text{TiO}_2$ <sup>[9]</sup> 和  $\text{SiO}_2$ <sup>[11]</sup> 纳米管的内表面进行了疏水改性, 得到“内疏水-外亲水”结构的中空纳米管——内部疏水有利于增大疏水性药物的载药量, 保护药物不被降解等; 外部亲水则有利于提高载体的生物相容性. 但是, 由于纳米管和中空微球在制备方法上的差异, 上述文献所采用的改性方法很难应用于中空微球<sup>[11-12]</sup>.

为此, 本工作提出了采用复合中空微球, 并根据壳层材料的不同进行选择改性的设想. 首先以微米级单分散聚合物微球为模板, 通过溶胶-凝胶法制得  $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$  复合中空微球. 然后分别采用硬脂酸和无机磷酸选择性地对内层的  $\text{TiO}_2$  进行改性. 以布洛芬药物为对象, 系统研究了不同改性对中空微球载药量及缓释性能的影响.

## 1 实验部分

### 1.1 试剂

苯乙烯(St)购自上海试剂公司, 使用前用 5% NaOH 洗涤除去阻聚剂. 丙烯酸(AA), 硬脂酸(SA), 分析纯. 偶氮二异丁腈(AIBN), 聚乙烯吡咯烷酮(PVP), 钛酸丁酯(TBOT), 正硅酸四乙酯(TEOS)及其它化学试剂均购自国药集团上海化学试剂有限公司. 布洛芬(ibu, 99%), 购自浙江巨化药业有限公司.

### 1.2 $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$ 复合中空微球的制备

微米级单分散聚合物微球的制备方法如下: 在装有回流冷凝管、通气导管和机械搅拌棒的三口烧瓶中依次加入 100mL 95% 的乙醇, 1.25g PVP, 0.5mL AA 以及溶解有 0.30g AIBN 的苯乙烯(28mL), 预先通入  $\text{N}_2$  除氧 30min, 然后迅速升温至 70℃, 在该温度下反应 24h. 离心、洗涤得到平均粒径约 1.4 $\mu\text{m}$  的苯乙烯和丙烯酸共聚微球(PS-co-AA).

以此聚合物微球为模板, 通过溶胶-凝胶法制备中空微球. 具体方法为: 称取 2g 共聚微球, 用 100mL

无水乙醇超声分散, 依次加入 0.5g PVP、2.5mL NaCl 溶液(5mmol/L), 在快速搅拌下加入 2.5mL TBOT, 反应 3h 得到二氧化钛包覆的核壳微球. 为得到完整的  $\text{TiO}_2$  层, 重复包覆 2 次. 将包覆好的 PS-co-AA/ $\text{TiO}_2$  微球用 100mL 无水乙醇分散, 依次加入 2.0mL 水和 2.0mL 氨水, 快速搅拌下加入 3.0mL TEOS, 反应 7h 后离心、洗涤、干燥得 PS-co-AA/ $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$  核壳微球. 煅烧去核得到  $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$  复合中空微球(CHSs). 去核条件是: 缓慢升温至 550℃, 并保温 5h, 升温速率为 1℃/min.

### 1.3 $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$ 复合中空微球的改性

称取约 0.6g CHSs 两份, 参照文献[13]对中空微球的  $\text{TiO}_2$  层进行活化. 然后, 分别加入到 40mL 浓度为 0.01mol/L 的硬脂酸乙醇溶液和  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  的水溶液中, 加热回流 3h, 室温下继续搅拌 1h, 得到硬脂酸和磷酸改性中空微球, 分别记做 SA-CHSs 和 P-CHSs.

### 1.4 布洛芬的载入与释放

分别称取 0.5g 改性的中空微球和未改性中空微球加入到带有滴液漏斗的三口烧瓶中, 漏斗中装入 40mL 浓度为 40mg/mL 的布洛芬乙醇溶液, 减压抽气 15min 除去中空微球中的空气, 打开漏斗活塞, 让填充液完全浸没中空微球, 撤去减压装置, 室温搅拌 8h 后, 离心, 弃去上层清液, 中空微球在 60℃ 下真空干燥过夜.

药物缓释在密闭和恒温(37℃)条件下进行, 具体方法是: 准确称取 0.200g 载药中空微球, 加入 0.9% 的生理盐水 100mL, 匀速缓慢搅拌(100r/min), 用一次性注射器定时取样 0.2~0.3mL, 高速离心(10000r/min), 立即取 10 $\mu\text{L}$  上清液进行色谱测量. 通过下列公式计算释放百分率:

$$\text{释放百分率}\% = (A_i - A_0) / (A_\infty - A_0) \times 100\%$$

式中  $A_i$  为不同时间段取样得到的色谱峰面积;  $A_0$  为加入释放介质并分散均匀后, 迅速离心取样得到的色谱峰面积;  $A_\infty$  为完全释放得到的峰面积. 为了准确测量  $A_\infty$ , 采用下列方法进行测量: 准确称取 0.200g 载药中空微球, 加入 100mL 无水乙醇, 搅拌下释放 24h, 然后离心取样 10 $\mu\text{L}$  进行色谱测量, 得到的色谱峰面积为  $A_\infty$ .

### 1.5 仪器与测试表征

JSM-5610LV 型扫描电镜(电子株式会社, 日本); FTIR-8000 型傅里叶变换红外光谱仪(岛津, 日本); Tristar 3000 型比表面仪(Micromeritics, 美国); TA-Q600 综合热分析仪(Thermo Elemental 公司, 美国); Agilent 1100 液相色谱仪(Agilent Ltd., 美国). 色谱条件为: 色谱柱( $C_{18}$ , 25cm $\times$ 4.6mm $\times$ 5 $\mu\text{m}$ ), 流动相为甲醇/缓冲溶液(80/20), 缓冲溶液含 0.01mol/L 磷酸, 流速 1.0mL/min, 检测波长 220nm.

## 2 结果与讨论

### 2.1 中空微球的结构表征

图1为聚合物微球和中空微球的SEM照片.可以看出,模板为单分散的球形粒子,平均粒径1.4 $\mu\text{m}$ (图1(a)). TiO<sub>2</sub>中空微球球形完整,少数微球表面的孔洞表明其为中空结构,个别破裂的碎片显示TiO<sub>2</sub>层厚度在200nm左右(图1(b)).通过对图1(b)和1(c)的比较,可以看出,包覆一层SiO<sub>2</sub>后,粒径增大大约100nm,表明SiO<sub>2</sub>层厚度约为50nm.

此外, TiO<sub>2</sub>中空微球的表面相对粗糙,但包覆SiO<sub>2</sub>后,得到的复合中空微球表面光滑,结构完整,球形度良好,只有极个别微球破裂,说明SiO<sub>2</sub>对TiO<sub>2</sub>的包覆较完全.

图2分别为TiO<sub>2</sub>、TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>、载药TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>中空微球的N<sub>2</sub>吸附-脱附及孔径分布曲线:TiO<sub>2</sub>壳层的平均孔径为6.9nm,复合中空微球的平均孔径为7.1nm,载药后平均孔径为12.3nm.该结果表明部分药物填充在壳层的孔道内,堵塞了部分微孔,使得表现出来的平均孔径增大.

当外层包覆SiO<sub>2</sub>后,硬脂酸改性TiO<sub>2</sub>的特征吸

收峰强度很弱,因此图3给出了纯TiO<sub>2</sub>中空微球(图3(a))、硬脂酸(图3(b))、硬脂酸及无机磷酸改性TiO<sub>2</sub>中空微球(图3(c)及3(d))的红外谱图.可见:纯TiO<sub>2</sub>中空微球在515cm<sup>-1</sup>处的宽峰为Ti—O伸缩振动吸收峰,3400cm<sup>-1</sup>处峰为表面吸附水的伸缩振动峰;硬脂酸在2850和2918cm<sup>-1</sup>处的强峰分别对应于—CH<sub>3</sub>和—CH<sub>2</sub>中的C—H伸缩振动,1702cm<sup>-1</sup>附近有一强吸收峰,这是由硬脂酸C=O伸缩振动引起的特征吸收峰;硬脂酸改性TiO<sub>2</sub>后,在1527cm<sup>-1</sup>和1441cm<sup>-1</sup>处出现了两个新的吸收峰,分别与COO<sup>-</sup>的对称和不对称振动相对应. C=O特征峰的分裂证实TiO<sub>2</sub>与羧酸根以化学键相结合.图3(d)在1073cm<sup>-1</sup>处出现的P—O特征吸收峰也证实了TiO<sub>2</sub>对无机磷酸的化学吸附作用.

### 2.2 载药量的测试

根据色谱峰面积和布洛芬标液的工作曲线计算出不同中空微球的载药量(见表1).其中,初次测量的峰面积A<sub>0</sub>可以视为表面物理吸附的药物溶解所致, A<sub>∞</sub> - A<sub>0</sub>为填充在孔道和内部空腔的药物.从表1可以看出,和亲水改性相比较,疏水改性后内部填充药物增加较为明显.这是由于部分药物填充在壳层孔道内,而疏水改性的SA-CHSs具有一定的萃取

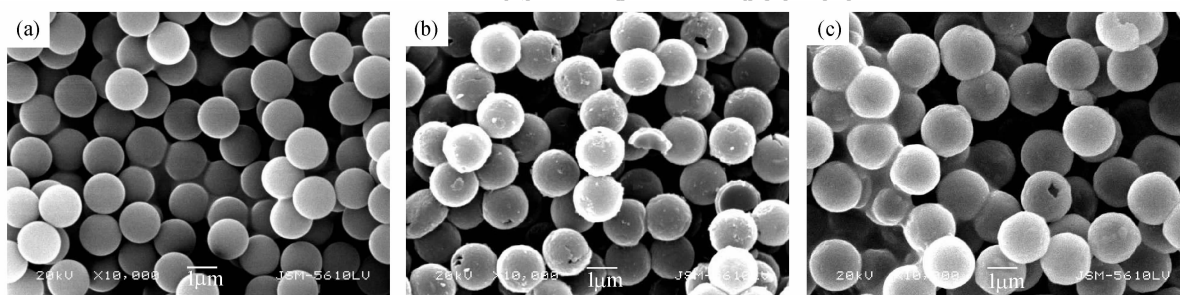


图1 聚合物模板(a)、TiO<sub>2</sub>(b)和TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>(c)中空微球的SEM照片

Fig.1 SEM micrographs of the PS-co-AA (a), TiO<sub>2</sub> (b) and TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub> (c) hollow spheres

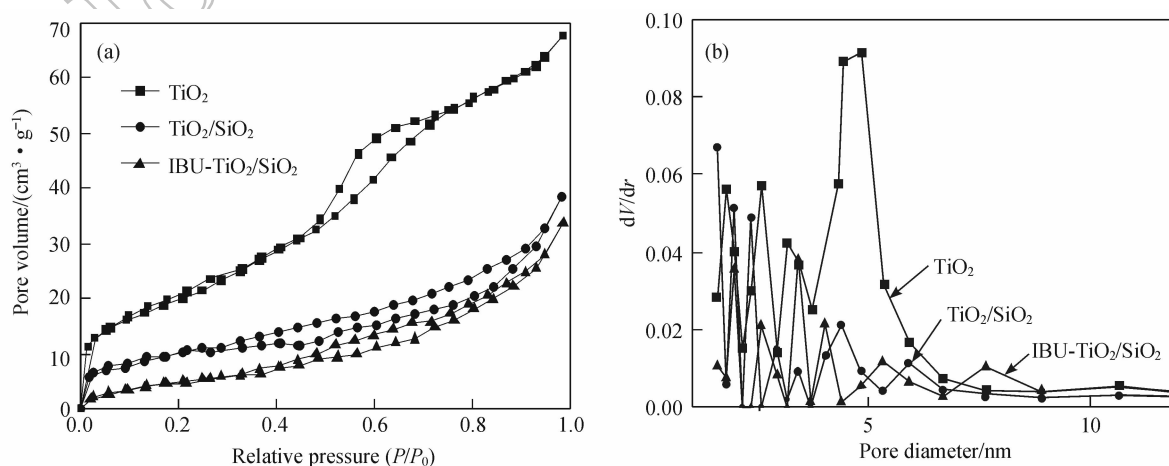


图2 TiO<sub>2</sub>、TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>、载药TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>中空微球的N<sub>2</sub>吸附-脱附及孔径分布曲线

Fig.2 N<sub>2</sub> adsorption-desorption isotherms and the pore size distribution of TiO<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub> and IBU-TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub> hollow spheres

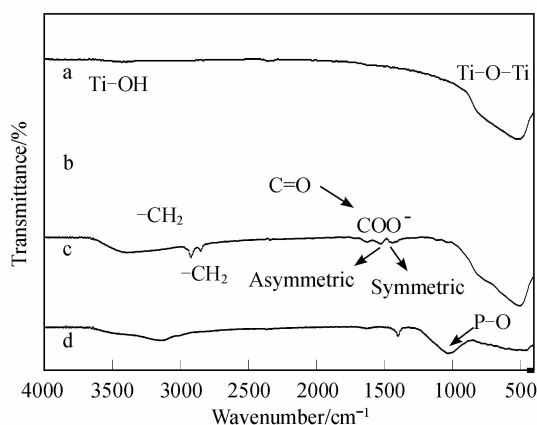


图3 纯  $\text{TiO}_2$  中空微球(a)、硬脂酸(b)、硬脂酸改性  $\text{TiO}_2$  (c)及无机磷酸改性  $\text{TiO}_2$  (d)中空微球的红外谱图

Fig.3 FTIR spectra of pure  $\text{TiO}_2$  hollow spheres (a), stearic acid (b), stearic acid modified  $\text{TiO}_2$  (c) and phosphate modified  $\text{TiO}_2$  (d) hollow spheres

表1 不同中空微球载药量比较  
Table 1 Drug loading amounts for SA-CHSs, CHSs and P-CHSs

Drug loading amounts /( $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ )	Total drug (by HPLC)	Exterior drug ( $A_0$ )	Interior drug ( $A_\infty - A_0$ )	Total drug (by TGA)
SA-CHSs	171.6	65.9	105.7	189.8
CHSs	147.1	63.7	83.4	177.5
P-CHSs	140.2	65.0	68.2	153.0

浓缩作用,有利于脂溶性药物的载入,因此载药量增加,这与文献[11]中采用内疏水纳米管得到的结论一致。

此外,通过差热分析对载药量进行了比较(见图4)。图中  $120^\circ\text{C}$  前的失重主要是物理吸附水和溶剂的失重,  $120^\circ\text{C}$  后主要为药物和硬脂酸的失重,其结果也表明载药量大小顺序为: SA-CHSs > CHSs > P-CHSs。扣除物理吸附水和改性硬脂酸(1.54%)的失重后,SA-CHSs 的失重为 14.95%,载药量约为  $189.8\text{mg/g}$ ,高于未改性中空微球( $177.5\text{mg/g}$ )和 P-CHSs( $153.0\text{mg/g}$ )。

### 2.3 缓释性能测试

由于外部的  $\text{SiO}_2$  壳层具有良好的亲水性,包括疏水改性的 SA-CHSs 在内的三种中空微球都能够很好地分散在释放介质中,未出现团聚和漂浮的现象。

图5给出了不同中空微球的药物释放曲线。由于受到改性的影响,不同中空微球的缓释曲线存在明显差异。其中,SA-CHSs 的释放速率最慢,53h 仅释放内部填充药物 55%。这是由于在较快释放  $\text{SiO}_2$  壳层孔道内的药物以后,疏水改性的  $\text{TiO}_2$  层对有机

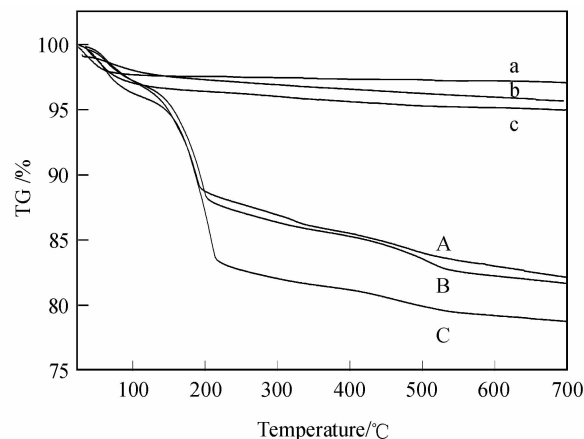


图4 样品载药前(a, b, c)与载药后(A, B, C)的TG曲线  
Fig.4 TG curves of CHSs before (a, b, c) and after (A, B, C) the loading of ibuprofen

(a, A: unmodified CHSs; b, B: P-CHSs; c, C: SA-CHSs)

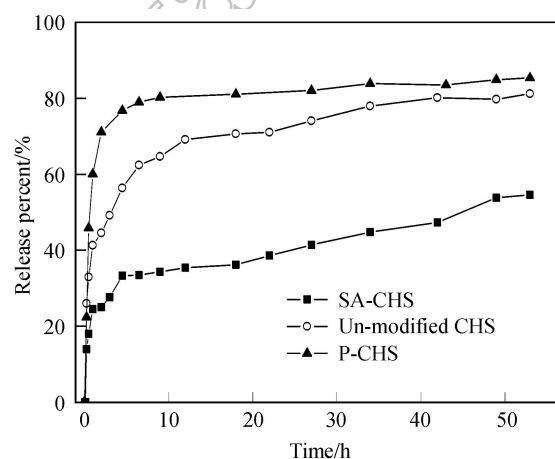


图5 样品 CHSs、P-CHSs 和 SA-CHSs 的释放曲线

Fig.5 Release profiles of ibuprofen from the CHSs, P-CHSs and SA-CHSs system

药物分子存在固相萃取作用<sup>[11-12]</sup>,药物的释放受到萃取平衡的控制。而且,只有当释放介质扩散进入内部空腔,药物才能被溶解、释放<sup>[7]</sup>,而疏水的  $\text{TiO}_2$  层减缓了释放介质的进入,因此,其释放速率最慢。与此相反,P-CHSs 的壳层具有良好的亲水性,有利于释放介质的迅速进入,而且  $\text{SiO}_2$  和磷酸改性后的  $\text{TiO}_2$  层都具有弱酸性,对酸性药物具有一定的排斥作用<sup>[13]</sup>,因此释放速率最快,10h 释放了将近 80% 的药物。其释放主要是受浓度差梯度控制:初始阶段,由于微球内外浓度差别大,释放速率快。随着释放的进行,内外浓度差减小,释放速率也相应减慢。对于未改性的 CHSs,由于布洛芬分子中的羧基与  $\text{TiO}_2$  层存在化学吸附作用,因此未改性中空微球也表现出较好的缓释性能,其释放速率介于 SA-CHSs 和 P-CHSs 之间。

### 3 结论

以聚合物微球为模板,通过溶胶-凝胶法制备了粒径均一、结构完整的 TiO<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub> 复合中空微球. 利用 TiO<sub>2</sub> 表面存在的 Lewis 酸性中心,采用硬脂酸和无机磷酸对内层的 TiO<sub>2</sub> 分别进行了疏水和亲水改性. 结果表明,改性层的性能对中空微球的载药量和缓释速率有着重要影响:硬脂酸改性的中空微球内表面疏水,具有萃取、浓缩作用,增大载药量的同时,也延缓了极性释放介质的进入,从而大大降低了药物的释放速率;而磷酸占据了 TiO<sub>2</sub> 表面的活性位点,减少了布洛芬的吸附,使得载药量减小,并且由于存在电荷排斥作用,加快了药物的释放. 由此可见,复合中空微球在选择性改性方面具有一定优势,针对不同类型的药物(酸碱性、水溶/脂溶性)采取不同的改性方法,可以有效调控药物的缓释性能.

#### 参考文献:

- [1] Im S H, Jeong U, Xia Y. Polymer hollow particles with controllable holes in their surfaces. *Nature Materials*, 2005, **4**(9): 671-675.
- [2] Wei W, Ma G H, Hu G, *et al.* Preparation of hierarchical hollow CaCO<sub>3</sub> particles and the application as anticancer drug carrier. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**(47): 15808-15810.
- [3] Son S J, Bai X, Lee S B. Inorganic hollow nanoparticles and nanotubes in nanomedicine (Part 1): drug/gene delivery applications. *Drug Discovery Today*, 2007, **12**(15/16): 650-656.
- [4] Pei A H, Shen Z W, Yang G S. Preparation of TiO<sub>2</sub> nanocapsules for loading and release of antimicrobial triclosan molecules. *Mater. Lett.*, 2007, **61**(13): 2757-2760.
- [5] Cao S W, Zhu Y J, Ma M Y, *et al.* Hierarchically nanostructured magnetic hollow spheres of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: preparation and potential application in drug delivery. *J. Phys. Chem. C*, 2008, **112**(6): 1851-1856.
- [6] Zhu Y F, Shi J L, Li Y S, *et al.* Storage and release of ibuprofen drug molecules in hollow mesoporous silica spheres with modified pore surface. *Microporous Mesoporous Mater.*, 2005, **85**(1/2): 75-81.
- [7] Zhu Y F, Shi J L. A mesoporous core-shell structure for pH-controlled storage and release of water-soluble drug. *Microporous Mesoporous Mater.*, 2007, **103**(1/2/3): 243-249.
- [8] Wu X D, Wang D, Yang S R. Preparation and characterization of stearate-capped titanium dioxide nanoparticles. *J. Colloid Interface Sci.*, 2000, **222**(1): 37-40.
- [9] Song Y Y, Bauer S, Schmuki P, *et al.* Amphiphilic TiO<sub>2</sub> nanotube arrays: an actively controllable drug delivery system. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**(12): 4230-4232.
- [10] Gawalt E S, Avaltroni M J, Koch N, *et al.* Self-assembly and bonding of alkanephosphonic acids on the native oxide surface of titanium. *Langmuir*, 2001, **17**(19): 5736-5738.
- [11] Mitchell D T, Lee S B, Martin C R. Smart nanotubes for bioseparations and biocatalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**(40): 11864-11865.
- [12] Son S J, Reichel J, Lee S B, *et al.* Magnetic nanotubes for magnetic-field-assisted bioseparation, biointeraction, and drug delivery. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**(20): 7316-7317.
- [13] Schafer W A, Carr P W. Chromatographic characterization of a phosphate-modified zirconia support for bio-chromatographic applications. *J. Chromatogr.*, 1991, **587**(22): 149-160.