

# 高速剪切—反相细乳液法制备负载 氯沙坦淀粉纳米粒

Preparation of losartan loaded starch nanoparticles by high-speed  
shear-inverse miniemulsion method

段超<sup>1,2,3</sup>

张昆明<sup>1,2,3</sup>

黄永春<sup>1,2,3</sup>

DUAN Chao<sup>1,2,3</sup> ZHANG Kun-ming<sup>1,2,3</sup> HUANG Yong-chun<sup>1,2,3</sup>

郑建滨<sup>1,2,3</sup>

唐湘毅<sup>1,2,3</sup>

ZHENG Jian-bin<sup>1,2,3</sup> TANG Xiang-yi<sup>1,2,3</sup>

(1. 广西科技大学生物与化学工程学院, 广西 柳州 545006; 2. 广西糖资源绿色加工重点实验室,  
广西 柳州 545006; 3. 蔗糖产业省部共建协同创新中心, 广西 南宁 530004)

(1. School of Biological and Chemical Engineering, Guangxi University of Science and Technology,  
Liuzhou, Guangxi 545006, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Green Processing of Sugar Resources,  
Liuzhou, Guangxi 545006, China; 3. Province and Ministry Co-sponsored Collaborative Innovation  
Center of Sugarcane and Sugar Industry, Nanning, Guangxi 530004, China)

**摘要:**目的:探究高速剪切—反相细乳液交联法制备负载氯沙坦淀粉纳米粒的可行性。方法:以氯沙坦为模型药物、三偏磷酸钠为交联剂,考察淀粉溶液浓度、三偏磷酸钠添加量、交联时间和剪切速率对淀粉纳米粒粒径和产率的影响规律,并采用光学显微摄影仪、红外光谱仪、X射线衍射仪对负载氯沙坦淀粉纳米粒进行表征。结果:纳米粒制备的最佳工艺为淀粉溶液浓度 15%,三偏磷酸钠添加量 25%,交联时间 3 h,剪切速率 5 000 r/min,该条件下制得的纳米粒粒度最小为 755.2 nm,产率可达 69.5%;光学显微摄影显示纳米粒形态圆整,颗粒饱满且均为球形;FTIR 显示氯沙坦成功负载于淀粉纳米粒中;XRD 显示纳米粒以无定形结构存在。结论:高速剪切耦合反相细乳液交联法可以制备出小粒径的载药淀粉纳米粒。

**关键词:**反相细乳液法;高速剪切;淀粉纳米粒;三偏磷酸钠;氯沙坦

**Abstract: Objective:** This study aimed to explore the feasibility of

**基金项目:**广西高等学校高水平创新团队及卓越学者计划项目(编号:桂教人[2014]7号);广西糖资源绿色加工重点实验室开放基金项目(编号:GXTZY201804);广西科技大学博士基金项目(编号:校科博 21Z36)

**作者简介:**段超,女,广西科技大学在读硕士研究生。

**通信作者:**张昆明(1985—),男,广西科技大学副教授,博士。

E-mail: zhangkm@tju.edu.cn

**收稿日期:**2022-08-24 **改回日期:**2023-01-08

preparation of loaded losartan starch nanoparticles by high-speed shear-reverse microemulsion crosslinking. **Methods:** Using losartan as model drug and sodium trimetaphosphate as crosslinking agent, the effects of starch solution concentration, sodium trimetaphosphate addition amount, crosslinking time and shear rate on particle size and yield of starch nanoparticles were investigated. Optical micrography, infrared spectrometer and X-ray diffraction were used to characterize losartan loaded starch nanoparticles. **Results:** The optimal preparation process of nanoparticles was 15% starch solution concentration, 25% sodium trimetaphosphate, 3 h crosslinking time, 5 000 r/min shear rate. Under the control of these conditions, the minimum size of nanoparticles was 755.2 nm, and the yield reached 69.5%. Optical micrography showed that the nanoparticles were round, full and spherical. FTIR showed that losartan was successfully loaded into starch nanoparticles. XRD showed that the nanoparticles exist in amorphous structure. **Conclusion:** Small particle size drug-carrying starch nanoparticles can be prepared by high-speed shear coupled reversed-phase fine emulsion crosslinking method.

**Keywords:** inverse miniemulsion method; high-speed shear; starch nanoparticles; sodium trimetaphosphate; losartan

淀粉属于一种多羟基碳水化合物,具有无毒、无抗原性、良好的生物相容性和生物降解性等优点<sup>[1]</sup>。然而,由

于大多数的天然淀粉自身不具备良好的应用性,为了进一步满足和改善淀粉的性能,扩大淀粉在食品、生物和医药领域的应用,许多研究者使用不同的物理或化学改性手段对淀粉进行改性,加工制作成凝胶、微球或纳米粒的形式<sup>[2-3]</sup>,并作为活性载体用来包埋一些小分子物质,比如精油、姜黄素或者抗癌药物等<sup>[4-5]</sup>。在药剂学领域,纳米颗粒的粒径大小一般界定为 $1\sim 1\ 000\text{ nm}$ <sup>[6]</sup>,与微米级以上的颗粒相比,其具有更大优势,如增强药物靶向性、控制药物释放、延长药效等<sup>[7-8]</sup>。因此,有关淀粉纳米粒的合成、活性物质装载及其应用一直是国内外学者广为研究的热点。

目前,制备淀粉纳米粒的方法主要有微乳液法<sup>[9]</sup>和细乳液法<sup>[10]</sup>。微乳液法通常需要使用大量的乳化剂、较高的油水比和较低的淀粉浓度,这必然造成产率较低<sup>[6,11]</sup>;而细乳液法具有乳化剂用量少、生产效率高等优点<sup>[12]</sup>。反相细乳液法是采用现代高能、高效乳化技术和设备制出粒径为 $100\sim 500\text{ nm}$ 的W/O细乳液,随后将交联剂与分散相内高分子化合物交联合成纳米粒的一种新方法<sup>[6]</sup>。细乳液是一种亚稳定体系,不能自发形成,必须通过外界输入较高的能量形成分散均一、稳定性高的乳液体系,为制备纳米颗粒提供了良好的可控环境<sup>[13]</sup>。李秉正等<sup>[6]</sup>以环己烷为油相,先采用高压均质乳化制备出粒径为 $120\sim 300\text{ nm}$ 的细乳液,随即滴加环氧氯丙烷交联剂,室温下以 $400\text{ r/min}$ 搅拌 $20\text{ h}$ ,得到粒径为 $50\sim 100\text{ nm}$ 的淀粉纳米粒。Cui等<sup>[14]</sup>以环己烷为油相,采用超声乳化制备出粒径为 $272\text{ nm}$ 的壳聚糖W/O细乳液,随即滴加戊二醛交联剂,室温下以 $400\text{ r/min}$ 搅拌 $2\text{ h}$ ,得到粒径为 $190\text{ nm}$ 的壳聚糖纳米水凝胶。Hemingway等<sup>[15]</sup>以环己烷为油相,采用超声乳化制备出粒径为 $316.4\sim 435.7\text{ nm}$ 的丙烯酸酯W/O细乳液,随即滴加N,N-亚甲基双丙烯酸酯交联剂, $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 $150\text{ r/min}$ 搅拌 $2\text{ h}$ ,得到粒径为 $74\sim 133\text{ nm}$ 的聚丙烯酰胺纳米水凝胶。在现有的高能乳化技术中,高速剪切技术具有设备简单、生产成本低、操作方便等优点,是制备反相细乳液的一种常用手段<sup>[14-15]</sup>。夏燕敏等<sup>[16]</sup>将丙烯酸酯水溶液分散于白油中,以剪切速率 $10\ 000\text{ r/min}$ 乳化 $20\text{ min}$ 得到粒径为 $400\text{ nm}$ 左右的丙烯酸酯W/O细乳液。Zhang等<sup>[17]</sup>将聚乙烯醇溶液分散于甲苯中,以剪切速率 $17\ 000\text{ r/min}$ 乳化 $5\text{ min}$ 得到粒径为 $100\sim 200\text{ nm}$ 的W/O细乳液。Amadei等<sup>[18]</sup>将蔗糖溶液分散于葵花油中,以剪切速率 $4\ 200\text{ r/min}$ 进行细乳化,得到最小粒径为 $175\text{ nm}$ 的反相细乳液。目前,有关采用高速剪切一反相细乳液交联法制备淀粉纳米粒的研究尚未见报道。

氯沙坦(Losartan)是一种新型的降压药<sup>[19]</sup>,但口服生物利用度为 $33\%$ ,半衰期为 $1.5\sim 2.5\text{ h}$ ,需要频繁给药才能实现降压作用<sup>[20]</sup>。为了减少给药频率且延长给药时间,达到良好的降压作用,研究拟以氯沙坦为模型药物,

可溶性淀粉为原料,三偏磷酸钠为交联剂,Span 80为乳化剂,采用高速剪切一反相细乳液交联法制备负载氯沙坦淀粉纳米粒。探讨可溶性淀粉浓度、三偏磷酸钠添加量、交联时间及剪切速率对淀粉纳米粒粒径和产率的影响,并利用光学显微摄像仪、红外光谱、X-射线衍射等手段对负载氯沙坦淀粉纳米粒进行表征,以期的高速剪切一反相细乳液交联法制备淀粉纳米粒提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与仪器

#### 1.1.1 材料与试剂

棕榈油:食品级,天津市聚龙粮油有限公司;

可溶性淀粉、无水碳酸钠:分析纯,西陇科学股份有限公司;

三偏磷酸钠:纯度 $95\%$ ,上海麦克林生化科技有限公司;

氯沙坦:纯度 $99.73\%$ ,医药级,美国Ark pharm公司;

Span 80:化学纯,天津市科密欧化学试剂有限公司。

#### 1.1.2 主要仪器设备

集热式恒温加热磁力搅拌器:DF-101T型,巩义市予华仪器有限责任公司;

高速剪切机:T25型,德国IKA公司;

冷冻高速离心机:J-26 XPI型,美国Beckman Coulter公司;

真空干燥箱:DZ-2AII型,天津市泰斯特仪器有限公司;

激光纳米粒度分析仪:Nano-ZS90型,英国Malven公司;

高清数字光学显微摄像仪:MC-D310U型,深圳市润兴光学仪器有限公司;

傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR):LR64912C型,美国Perkin Elmer公司;

X射线衍射仪(XRD):D8AA25型,德国Bruker公司。

### 1.2 方法

1.2.1 负载氯沙坦淀粉纳米粒的制备 称量 $1.0\text{ g}$ 氯沙坦溶解于 $1.0\text{ mol/L}$ 的碳酸钠溶液,缓慢加入适量淀粉, $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $400\text{ r/min}$ 搅拌至其溶解,静置至室温,配成含有氯沙坦药物的一定浓度的淀粉溶液(水相)。在 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下,将 $4.0\text{ mL}$  Span 80添加到 $100\text{ mL}$ 棕榈油中,并在一定高速剪切速率下处理 $10\text{ min}$ ,使二者充分混合均匀(油相);将 $20\text{ mL}$ 氯沙坦淀粉溶液(水相)以 $1.0\text{ mL/min}$ 加入到 $100\text{ mL}$ 油相中,并在相同温度和剪切速率下处理 $25\text{ min}$ ,制得淀粉W/O型纳米乳液(乳液A)。与此同时,重复上述操作,将可溶性淀粉干基 $25\%$ 的三偏磷酸钠溶于 $5\text{ mL}$ 去离子水中(水相),并以 $1\text{ mL/min}$ 加入到 $20\text{ mL}$ 棕榈油中, $400\text{ r/min}$ 搅拌 $10\text{ min}$ ,制得三偏磷酸钠W/O型粗乳液(乳液B)。在保持与制备乳液A相同的高速剪切速率下,将粗乳液B以 $10\text{ mL/min}$ 添加至乳

液 A 中,当乳液 B 加入完毕后开始计时交联时间,交联固化适当时间后,将反应后的料液迅速用冰水混合物冷却至室温,离心,沉淀用石油醚反复洗涤 5 次,乙醇洗涤 1 次,真空干燥,即得负载氯沙坦药物的淀粉纳米粒。

1.2.2 淀粉纳米粒的产率 取高速剪切作用下制备的空白纳米粒,在交联反应结束后,将沉淀物洗涤并于 50 ℃ 真空干燥,称重,按式(1)计算纳米粒产率(Productive rate,  $P_r$ )<sup>[21-22]</sup>。

$$P_r = \frac{m_0}{m_1 + m_2} \times 100\%, \quad (1)$$

式中:

$P_r$ ——产率, %;

$m_0$ ——干燥后淀粉空白纳米粒的总质量, g;

$m_1$ 、 $m_2$ ——三偏磷酸钠和淀粉的初始质量, g。

1.2.3 单因素试验 为了制备小粒径的淀粉纳米粒,首先在淀粉溶液浓度 15%,三偏磷酸钠用量 25%,剪切速率 10 000 r/min,交联时间 6 h 下,分别考察淀粉溶液浓度、三偏磷酸钠添加量和交联时间对淀粉纳米粒平均粒径和产率的影响。并固定淀粉溶液浓度 15%,三偏磷酸钠添加量 25%,交联时间 3 h,考察高速剪切速率对淀粉纳米粒平均粒径和产率的最优工艺水平。

1.2.4 平均粒径测定 根据阚建全等<sup>[10,23]</sup>的方法略作修改,取适量交联固化后的湿淀粉纳米粒,将其分散于去离子水中,超声分散 10 min,取 1 mL 悬浮液添加至专用比色皿中,用激光纳米粒度分析仪进行粒径大小测量,并以光强平均值( $Z$ )表示。温度 25 ℃,平衡时间 2 min,散射角 90 ℃,折光率 1.53。

1.2.5 光学显微镜观察 取适量原可溶性淀粉和淀粉纳米粒,分别将其分散于水中,用玻璃棒蘸取两滴溶液置于载玻片上,盖上盖玻片,置于光学显微摄像仪下进行观察拍摄。

1.2.6 红外光谱(FT-IR) 取少量干燥样品,采用 KBr 压片,室温下对样品进行红外测试,以分析负载氯沙坦淀粉纳米粒的主要官能团。测试扫描波数范围为 4 000~400  $\text{cm}^{-1}$ ,分辨率为 4  $\text{cm}^{-1}$ ,扫描次数为 32 次。

1.2.7 X 射线衍射(XRD) 采用 X 射线衍射仪对干燥后的负载氯沙坦淀粉纳米粒进行晶型结构分析。测试管电压 40 kV,电流 40 mA,扫描范围的衍射角  $2\theta$  为 5°~80°,步宽 0.01°。

### 1.3 数据处理

采用 Excel 2016 软件进行数据统计分析,SPSS 19.0 统计软件进行邓肯氏多重差异显著性分析,Origin 2019 软件进行图表绘制。

## 2 结果与讨论

### 2.1 淀粉溶液浓度对纳米粒平均粒径和产率的影响

由图 1 可知,CK 组即淀粉浓度为 0% 时,无沉淀物产

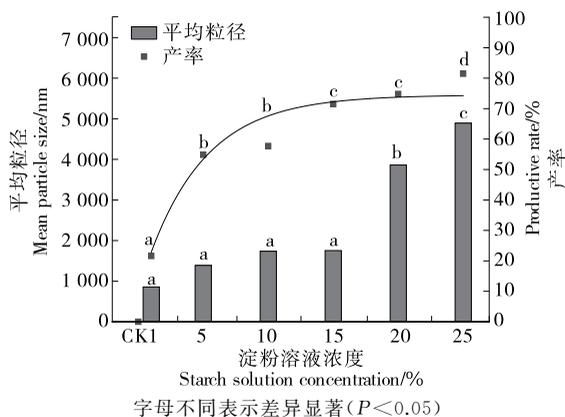


图 1 淀粉溶液浓度对淀粉纳米粒平均粒径和产率的影响

Figure 1 Effects of starch solution concentration on the mean particle size and yield of the starch nanoparticles

生,仍然是油相和水相两部分,即粒径和产率均为 0,这是因为没有淀粉原料的加入,无法与三偏磷酸钠交联产生淀粉纳米粒,因此无沉淀物产生。随着淀粉溶液浓度的增大,淀粉纳米粒的粒径呈先缓慢增大后急剧增大趋势。当淀粉溶液浓度由 1% 增大至 15% 时,纳米粒的粒径缓慢增大,是由于淀粉浓度增大时,增大了淀粉分子与三偏磷酸钠分子的碰撞机会,多个淀粉大分子与三偏磷酸钠分子交联生成较大颗粒;当淀粉浓度由 15% 继续增大至 25% 时,纳米粒的粒径急剧增大,主要是因为淀粉溶液浓度增大,其溶液黏度也进一步增大<sup>[24]</sup>,此时所需克服的液体分子间的作用力也随之增大,淀粉溶液无法均匀分散于油相中,形成的乳液滴粒径随之增大<sup>[25]</sup>,因而造成多个淀粉分子和三偏磷酸钠分子间交联形成粒径较大纳米粒的几率和液滴间碰撞几率大大增加,促使形成的纳米粒发生粘连,粒径急剧增大。此外,当淀粉浓度由 1% 增大至 15% 时,纳米粒产率急剧上升,继续增大至 25% 时,产率上升缓慢,主要是因为随着淀粉浓度的增大,淀粉分子与三偏磷酸钠分子充分发生交联,即产率急剧上升,但淀粉浓度增大至 15% 时,淀粉分子与三偏磷酸钠分子之间交联已趋于平稳,产率随之上升缓慢。因此,从制备粒度小、产率高的颗粒考虑,选择适宜的淀粉溶液浓度为 15%。

### 2.2 三偏磷酸钠添加量对纳米粒平均粒径和产率的影响

由图 2 可知,CK 组即三偏磷酸钠用量为 0% 时,其平均粒径为 295.6 nm,产率为 97.6%,是由于在未加入三偏磷酸钠时,洗涤干燥后得到的沉淀物实质仍为可溶性淀粉颗粒,取样测试粒径的预处理过程中,可溶性淀粉在超声空化效应及混合体系温度升高的共同作用下,再次逐步溶于去离子水中,使得测试得到的颗粒粒径较小;同时,试验操作过程导致部分淀粉出现损失,产率略低于 100%。随着三偏磷酸钠添加量的增大,淀粉纳米粒的平

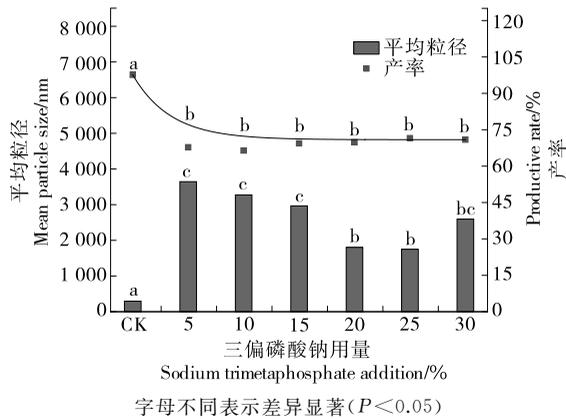


图2 三偏磷酸钠添加量对淀粉纳米粒平均粒径和产率的影响

Figure 2 Effects of sodium trimetaphosphate addition on average particle size and yield of starch nanoparticles

均粒径呈先减小后增大趋势。当三偏磷酸钠添加量由5%增加至25%时,纳米粒的平均粒径由3 656.8 nm减小至1 755.6 nm,是由于交联过程中,三偏磷酸钠含量增多,增大了与淀粉分子的碰撞几率,淀粉纳米粒交联结构越紧密,分子链之间的缠绕弯曲程度越大,粒径越小<sup>[26]</sup>;当三偏磷酸钠添加量由25%继续增大至30%时,纳米粒的平均粒径由1 755.6 nm增大至2 604 nm,主要是因为三偏磷酸钠在混合液中的浓度过多时,与淀粉分子交联反应速率迅速增大,促使交联成纳米粒的生长速度过快,因而粒径增大。此外,当三偏磷酸钠添加量由5%增加至25%时,产率由65.8%增大至71.5%,是由于三偏磷酸钠与淀粉分子充分发生交联,即交联淀粉纳米粒数量随之增多,产率逐渐上升;当三偏磷酸钠添加量由25%继续增大至30%时,产率趋于平稳,主要是因为三偏磷酸钠含量过高时,淀粉大分子链上未发生交联的羟基越来越少,交联反应越来越难,即产率趋于平稳。这与朱旻鹏等<sup>[27]</sup>的研究结果一致。综合两方面因素,三偏磷酸钠添加量以25%为宜。

### 2.3 交联时间对纳米粒平均粒径和产率的影响

由图3可知,CK组即交联时间为0 h时,其平均粒径为2 423.4 nm,产率约为14.7%,是由于滴加乳液B(3 min)过程中,部分淀粉与三偏磷酸钠发生了交联反应,但一方面由于高速剪切作用于乳液B的时间较短,其液滴未能充分破碎成细小液滴,易造成多个含淀粉溶液乳滴与一个含三偏磷酸钠溶液乳滴相聚结并发生交联现象,因而生成较大的颗粒;另一方面,淀粉分子与三偏磷酸钠分子间在短时间内形成的颗粒交联度低,结构较为松散,因此生成的淀粉颗粒粒径较大;此外,由于交联时间短,淀粉分子与三偏磷酸钠分子的碰撞概率低,因而产率较低。随着交联时间的增加,纳米粒的平均粒径呈先减

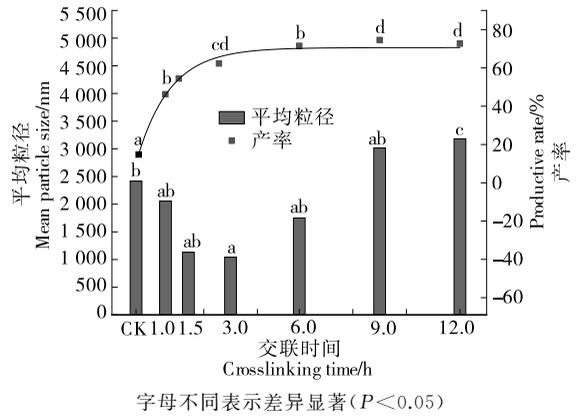
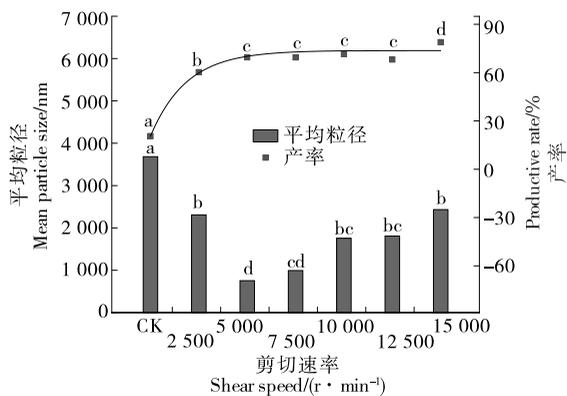


图3 交联时间对淀粉纳米粒平均粒径和产率的影响  
Figure 3 Effects of crosslinking time on the mean particle size and yield of starch nanoparticles

小后增大趋势,产率呈逐渐上升趋势。当交联时间由1 h增大至3 h时,淀粉纳米粒的平均粒径由2 061.1 nm减小至1 045.5 nm,平均粒径减小了49.2%,是由于交联时间由1 h增大至3 h时,三偏磷酸钠 W/O 型乳滴与淀粉 W/O 型纳米乳滴均匀混合,同时加强了细乳化强度,使乳液液滴进一步破碎,淀粉纳米粒逐渐减小<sup>[25]</sup>;当交联时间由3 h增加至12 h时,淀粉纳米粒的平均粒径由1 045.5 nm增大至3 188.9 nm,主要是因为高速剪切过程中剪切时间过长,易造成乳液液滴发生聚并现象而使乳滴粒径增大,从而促使淀粉纳米粒粒径呈增大趋势。此外,当交联时间由1 h增大至3 h时,产率由46.2%上升到62.3%,主要是因为淀粉结晶区在剪切力作用下暴露更多的羟基基团,促使交联反应速率加快,即淀粉纳米粒子生成速率加快,因而产率急剧上升;当交联时间由3 h增加至12 h时,产率上升趋势缓慢,是由于淀粉与三偏磷酸钠逐步交联完全,产率上升趋势随之缓慢。为制备粒径小、产率高的纳米粒,交联时间以3 h为宜。

### 2.4 高速剪切速率对纳米粒平均粒径和产率的影响

由图4可知,CK组即高速剪切速率为0 r/min时,其平均粒径为3 685.3 nm,产率为20.5%,可能是由于无剪切外力的作用,无法形成粒度较小的油包水乳液,即交联淀粉粒径较大,且三偏磷酸钠与淀粉碰撞几率也大大降低,产率较低。随着剪切速率的增加,纳米粒的平均粒径呈先减小后增大趋势,产率呈逐渐上升趋势。当剪切速率由2 500 r/min增大至5 000 r/min时,淀粉纳米粒的平均粒径由2 310.3 nm减小至755.2 nm,平均粒径减小了67.3%,是由于随着剪切速率的增加,乳液的分散度增大,液滴随之减小,纳米淀粉的平均粒径也随之减小;当继续增大剪切速率至15 000 r/min时,纳米粒的粒径增大至2 434.9 nm,是由于剪切速率过快时,淀粉纳米粒间碰撞剧烈,易破坏已形成的纳米粒,造成纳米粒之间发生凝聚,从而促使淀粉纳米粒粒径呈增大趋势。随着剪切



字母不同表示差异显著 ( $P < 0.05$ )

图 4 高速剪切速率对淀粉纳米粒平均粒径和产率的影响  
Figure 4 Effects of high-speed shear rate on average particle size and yield of starch nanoparticles

速率的增大,产率呈缓慢上升趋势,可能是因为剪切速率的增大,淀粉分子与三偏磷酸钠分子之间的碰撞几率增加,即形成纳米粒数量增多,产率缓慢上升。因此,选择剪切速率 5 000 r/min 较为合适。

### 2.5 淀粉纳米粒微观形貌的表征

由图 5 可知,原可溶性淀粉颗粒大小不一,呈椭球形或多边形,表面凹凸不平且部分颗粒有严重的凹陷现象。最优条件下制备的淀粉纳米粒呈球形较好,形态较为圆整,基本上均为球形。

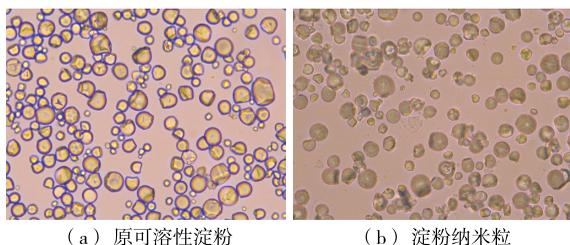


图 5 原可溶性淀粉和淀粉纳米粒的微观形貌(200×)

Figure 5 Morphology of soluble starch and starch nanoparticles (200×)

### 2.6 傅里叶变换红外光谱的表征

由图 6 可知,氯沙坦的特征吸收峰分别为 2 954.7  $\text{cm}^{-1}$  (C—H 伸缩振动吸收峰), 1 577.6  $\text{cm}^{-1}$  (C=N 振动吸收峰)<sup>[20]</sup>, 1 579.5  $\text{cm}^{-1}$  (N=N 和 C=C 的拉伸振动吸收峰)<sup>[28]</sup>, 763.7  $\text{cm}^{-1}$  (C—Cl 振动吸收峰)<sup>[20,28]</sup>。在淀粉与淀粉纳米粒的谱图中, 1 209.0, 991.3  $\text{cm}^{-1}$  处的吸收峰是由磷酸基团的 P—O 和 C—O—P 产生<sup>[29]</sup>。此外,由于交联过程发生在淀粉分子中的羟基上,因此位于 3 600~3 200  $\text{cm}^{-1}$  的—OH 吸收峰强度随淀粉样品结合磷含量的增加而逐渐减弱,可能与淀粉分子中的氢键逐步被交联键取代有关。因此,淀粉与三

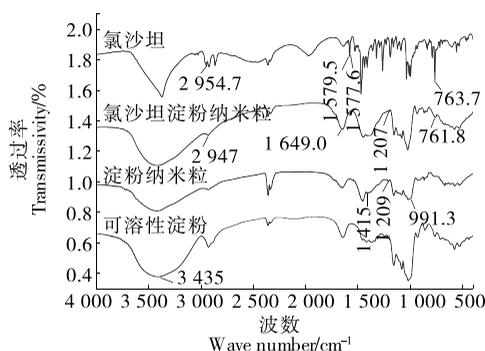


图 6 氯沙坦、氯沙坦淀粉纳米粒、淀粉纳米粒、可溶性淀粉的红外光谱图

Figure 6 Infrared spectra of losartan, losartan starch nanoparticles, starch nanoparticles and soluble starch

偏磷酸钠之间产生了较强的分子间作用力,淀粉与三偏磷酸钠交联成功。在负载氯沙坦淀粉纳米粒谱图中,761.8, 1 649.0  $\text{cm}^{-1}$  处出现了氯沙坦中的 C—Cl、C=N 振动吸收峰。综上,除氯沙坦的特征峰外,其他峰与淀粉纳米粒基本一致,说明氯沙坦成功负载于淀粉纳米粒之中。

### 2.7 X-射线衍射的表征

由图 7 可知,可溶性淀粉在  $2\theta$  为 14.9°, 16.8°, 17.9°, 22.7° 处出现强衍射峰,淀粉纳米粒在 14.9°, 17.9° 处的衍射峰完全消失, 16.8°, 22.9° 左右的衍射峰相对强度明显降低,在非结晶区域 20.0°, 32.2°, 37.7° 处出现新的弱衍射峰,可能是交联反应过程中,限制了淀粉分子的活动能力且破坏了分子间排列规律,导致分子链间的分子间作用力及氢键作用减弱,结晶区域变窄<sup>[24]</sup>。氯沙坦在  $2\theta$  为 9.05°, 13.2°, 19.7°, 27.3°, 28.9°, 30.16°, 36.15°, 39.8° 和 39.8° 处出现多个衍射吸收峰<sup>[30]</sup>, 负载氯沙坦淀粉纳米粒  $2\theta$  在 27.3°, 36.1°, 40.2° 处出现了氯沙坦的衍射吸收峰,而此时淀粉纳米粒未出现氯沙坦的特征峰,说明氯沙坦成功负载于淀粉纳米粒上。

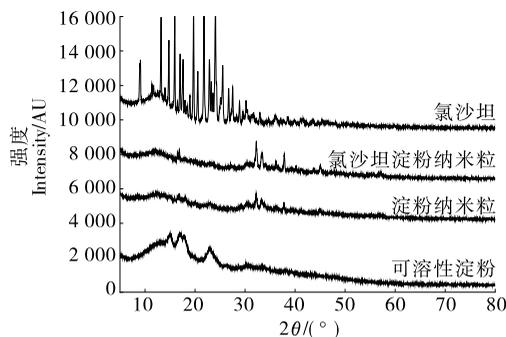


图 7 氯沙坦、氯沙坦淀粉纳米粒、淀粉纳米粒、可溶性淀粉的 XRD 图

Figure 7 XRD patterns of losartan, losartan starch nanoparticles, starch nanoparticles and soluble starch

### 3 结论

研究以氯沙坦为模型药物、三偏磷酸钠为交联剂,采用高速剪切一反相细乳液交联法制备了负载氯沙坦淀粉纳米粒。结果表明,当淀粉溶液浓度为15%,三偏磷酸钠添加量为25%,交联时间为3 h,剪切速率为5 000 r/min时,制备得到的淀粉纳米粒平均粒径最小为755.2 nm,产率可达69.5%;光学显微摄像显示纳米粒形态圆整,颗粒饱满且均为球形;FTIR显示模型药物氯沙坦成功负载于淀粉纳米粒中;XRD显示三偏磷酸钠与可溶性淀粉交联形成的网状结构降低了淀粉的结晶度,纳米粒以无定形结构存在。综上,高速剪切耦合一反相细乳液交联法可以制备出小粒径的载药淀粉纳米粒。后续可对负载载氯沙坦淀粉纳米粒的包封率、载药率及释药规律进行研究。

#### 参考文献

- [1] NAJAFI S H M, BAGHAIE M, ASHORI A. Preparation and characterization of acetylated starch nanoparticles as drug carrier: Ciprofloxacin as a model[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 87: 48-54.
- [2] CHRISTE S, PINGALA O, SHEETAL S, et al. Preparation, characterization and drug delivery applications of polyethylene glycol/Corn starch microspheres [J]. *Asian Journal of Chemistry*, 2018, 30(1): 20-24.
- [3] 陈启杰, 郑学铭, 周丽玲, 等. 纳米淀粉的研究及其在食品工业中的应用[J]. *食品与机械*, 2017, 33(7): 210-214, 220.  
CHEN Q J, ZHENG X M, ZHOU L L, et al. Study on the nano-starch and its application in food industry[J]. *Food & Machinery*, 2017, 33(7): 210-214, 220.
- [4] QIU C, CHANG R, YANG J, et al. Preparation and characterization of essential oil-loaded starch nanoparticles formed by short glucan chains[J]. *Food Chemistry*, 2017, 221: 1 426-1 433.
- [5] MAGHSOUDI A, YAZDIAN F, SHAHMORADI S, et al. Curcumin-loaded polysaccharide nanoparticles: Optimization and anticariogenic activity against streptococcus mutans[J]. *Materials Science and Engineering C-Materials for Biological Applications*, 2017, 75: 1 259-1 267.
- [6] 李秉正, 毛志怀. W/O 细乳液的制备及淀粉纳米微球的合成[J]. *中国农业大学学报*, 2012, 17(2): 144-149.  
LI B Z, MAO Z H. Preparation of W/O miniemulsion and synthesis of starch nanoparticles[J]. *Journal of China Agricultural University*, 2012, 17(2): 144-149.
- [7] LU P P, WEI W, GONG F L, et al. Preparation of uniformly sized chitosan nanospheres by a premix membrane emulsification technique[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2009, 48(19): 8 819-8 828.
- [8] GARG U, CHAUHAN S, NAGAICH U, et al. Current advances in chitosan nanoparticles based drug delivery and targeting [J]. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2019, 9(2): 195-204.
- [9] ZHOU G, LUO Z G, FU X. Preparation and characterization of starch nanoparticles in ionic liquid-in-oil microemulsions system[J]. *Industrial Crops and Products*, 2014, 52(1): 105-110.
- [10] DING Y B, KAN J Q. Optimization and characterization of high pressure homogenization produced chemically modified starch nanoparticles[J]. *Journal of Food Science and Technology*, 2017, 54(13): 4 501-4 509.
- [11] 李丹, 李忠海, 黎继烈, 等. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>磁性纳米颗粒及其在农兽药残留检测中的应用[J]. *食品与机械*, 2014, 30(3): 252-256.  
LI D, LI Z H, LI J L, et al. Application of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles in pesticide and veterinary drug residues detection[J]. *Food & Machinery*, 2014, 30(3): 252-256.
- [12] SHI A M, DONG L, WANG L J, et al. Spray drying of starch submicron particles prepared by high pressure homogenization and mini-emulsion cross-linking[J]. *Journal of Food Engineering*, 2012, 113(3): 399-407.
- [13] 梁芳楠, 刘志伟, 张宁, 等. 细乳液法制备 MnO<sub>2</sub>/PPy 复合材料及其电化学性能[J]. *化工进展*, 2019, 38(2): 979-986.  
LIANG F N, LIU Z W, ZHANG N, et al. Synthesis of MnO<sub>2</sub>/PPy composite materials by miniemulsion polymerization and its electrochemical performances [J]. *Chemical Industry and Engineering Progress*, 2019, 38(2): 979-986.
- [14] CUI Q M, DAI L J, YANG L, et al. Synthesis of cross-linked chitosan-based nanohydrogels in inverse miniemulsion[J]. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2013, 13(6): 3 832-3 840.
- [15] HEMINGWAY M G, GUPTA R B, ELTON D J. Hydrogel nanopowder production by inverse-mini-emulsion polymerization and supercritical drying[J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2010, 49(20): 10 094-10 099.
- [16] 夏燕敏, 苏智青, 许汇, 等. 丙烯酸胺反相细乳液聚合[J]. *化学反应工程与工艺*, 2016, 32(6): 536-541.  
XIA Y M, SU Z Q, XU H, et al. Inverse miniemulsion polymerization of acrylamide[J]. *Chemical Reaction Engineering and Technology*, 2016, 32(6): 536-541.
- [17] ZHANG J A, DENG H J, WU B, et al. Preparation of magnetic poly(vinyl alcohol) microspheres via inverse miniemulsion technique[J]. *Materials Letters*, 2012, 79: 222-224.
- [18] AMADEI D, CHATZIDAKI M, DEVIENNE J, et al. Low shear-rate process to obtain transparent W/O fine emulsions as functional foods[J]. *Food Research International*, 2014, 62: 533-540.
- [19] 黄震华, 徐济民. 新型抗高血压药物氯沙坦[J]. *中国新药与临床杂志*, 1998, 17(2): 110-111.  
HUANG Z H, XU J M. The new antihypertensive drug losartan[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical*, 1998, 17(2): 110-111.
- [20] PATIL P, KHAIRNAR G, NAIK J. Preparation and statistical optimization of Losartan Potassium loaded nanoparticles using Box Behnken factorial design: Microreactor precipitation [J]. *Chemical Engineering Research & Design*, 2015, 104: 98-109.
- [21] LI B Z, WANG L J, LI D, et al. Preparation and characterization of crosslinked starch microspheres using a two-stage water-in-water emulsion method [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2012, 88(3): 912-916.

(下转第18页)

- bacteria in liquor pits and study on the exopolysaccharides biological activity[D]. Hohhot: Inner Mongolia University, 2018: 13-14.
- [20] 吴惠贞. 罗伊氏乳杆菌发酵制备抑菌物质及其特性研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2020: 16-17.  
WU H Z. Study on fermentation preparation of antimicrobial substance by *Lactobacillus Reuteri* and its characteristics [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2020: 16-17.
- [21] 吕蕾, 杨晓萍, 王阿利, 等. 酱油渣中具有抑菌活性的乳酸菌的筛选及其抑菌特性[J]. 食品工业科技, 2022, 43(18): 137-144.  
LU L, YANG X P, WANG A L, et al. Screening of lactic acid bacteria with antibacterial activity in soy sauce residue and its antibacterial properties [J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(18): 137-144.
- [22] 佳木泰, 林晓龙, 吴敬, 等. 副干酪乳酸杆菌所产抑菌物质的特性研究[J]. 中国乳品工业, 2018, 46(2): 9-15.  
JIA M T, LIN X L, WU J, et al. Characteristics of antimicrobial substance produced by *Lactobacillus paracasei* [J]. China Dairy Industry, 2018, 46(2): 9-15.
- [23] 杨慧, 郭慧, 郝红伟, 等. 副干酪乳杆菌 N1115 发酵乳对 II 型糖尿病患者血糖的影响[J]. 食品科技, 2018, 43(3): 14-19.  
YANG H, GUO H, HAO H W, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* N1115 fermented milk on blood glucose in people with type II diabetes[J]. Food Science and Technology, 2018, 43(3): 14-19.
- [24] YANG S C, LIN C H, SUNG C T, et al. Antibacterial activities of bacteriocins: Application in foods and pharmaceuticals[J]. Front Microbiol, 2014, 5: 683.
- [25] 黄桂东, 唐素婷, 程云辉, 等. 酱油渣中乳酸乳球菌分离鉴定及对模拟胃肠环境的耐受性[J]. 食品与机械, 2019, 35(8): 15-19, 26.  
HUANG G D, TANG S T, CHENG Y H, et al. Isolation, identification and tolerance to simulated gastrointestinal environment of *Lactococcus lactis* from soy sauce residue[J]. Food & Machinery, 2019, 35(8): 15-19, 26.
- [26] 余萍, 曹蓝, 矫艳平, 等. 副干酪乳杆菌 HCS17-040 的筛选鉴定及其益生特性[J]. 食品与机械, 2021, 37(11): 28-33, 129.  
YU P, CAO L, JIAO Y P, et al. Screening of *Lactobacillus paracasei* HCS17-040 with triglyceride function and study on its probiotic characteristics[J]. Food & Machinery, 2021, 37(11): 28-33, 129.
- [27] 刘禹辰, 程雪, 邓见文, 等. 益生菌在家禽生产中的应用及影响因素研究进展[J]. 中国家禽, 2020, 42(4): 86-92.  
LIU Y C, CHENG X, DENG J W, et al. Research progress on the application and influencing factors of probiotics in poultry production[J]. China Poultry, 2020, 42(4): 86-92.
- [28] CAI T, GALLELLI L, CIONE E, et al. The use of *Lactobacillus casei* DG(R) prevents symptomatic episodes and reduces the antibiotic use in patients affected by chronic bacterial prostatitis: results from a phase IV study[J]. World J Urol, 2021, 39(9): 3 433-3 440.
- 
- (上接第 11 页)
- [22] 洗学权, 黎演明, 杨辉, 等. 凝沉型及交联型淀粉微球的水包水乳液法制备及理化特性比较研究[J]. 河南工业大学学报, 2017, 38(3): 25-30, 37.  
XI X Q, LI Y M, YANG H, et al. Comparative study on preparation and properties of recrystallized and crosslinked starch microspheres by water-in-water emulsion method[J]. Journal of Henan University of Technology, 2017, 38(3): 25-30, 37.
- [23] 张昆明, 陆小菊, 黄永春, 等. 文丘里管空化强化壳聚糖抗菌纳米微球的制备研究[J]. 保鲜与加工, 2018, 18(3): 60-66.  
ZHANG K M, LU X J, HUANG Y C, et al. Preparation of chitosan antimicrobial nanosphere intensified by using venturi tube-based hydrodynamic cavitation[J]. Storage and Process, 2018, 18(3): 60-66.
- [24] 李海, 张文康, 冉力通, 等. 木薯淀粉微球的制备工艺研究[J]. 广西科技大学学报, 2021, 32(3): 108-112.  
LI H, ZHANG W K, RAN L T, et al. Study on the preparation technology of cassava starch microspheres[J]. Journal of Guangxi University of Science and Technology, 2021, 32(3): 108-112.
- [25] 丁涌波. RS3 和 RS4 基纳米抗性淀粉的制备技术及其结构和功能性质研究[D]. 重庆: 西南大学, 2018: 252.  
DING Y B. Preparation and characterization of retrograded starch nanoparticles and chemically modified starch nanoparticles [D]. Chongqing: Southwest University, 2018: 252.
- [26] PUNCHA-ARNON S, JIRANUNTAKUL W, UTTAPAP D. Effects of crosslinking temperature and time on microstructure and stability of cassava starch microspheres[J]. Carbohydrate Polymers, 2015, 134: 344-352.
- [27] 朱昱鹏, 李新华, 张博, 等. 交联淀粉微球的合成与表征[J]. 农业机械, 2011(2): 111-115.  
ZHU M P, LI X H, ZHANG B, et al. Synthesis and characterization of crosslinked starch microspheres[J]. Farm Machinery, 2011(2): 111-115.
- [28] EJSMONT A, STASILOWICZ-KRZEMIEN A, LUDOWICZ D, et al. Synthesis and characterization of nanoporous carbon carriers for losartan potassium delivery[J]. Materials, 2021, 14(23): 7 345.
- [29] SONDARI D, RESTU W K, SEPTEVANI A A, et al. Effect of catalyst and cross-linker concentrations on the functional and chemical properties of sago starch[J]. Starch-Starke, 2022, 74(5/6): 2000266.
- [30] PRITAM P, GOKUL K, JITENDRA N. Preparation and statistical optimization of losartan potassium loaded nanoparticles using Box Behnken factorial design: Microreactor precipitation[J]. Chemical Engineering Research & Design, 2015, 104: 98-119.