

医药与日化原料

# 葡萄糖响应型丙烯基氧化石墨烯微凝胶 Pickering 乳液的制备及性能

刘应林, 秦艳琼, 刘巍征, 袁英慧, 郝红\*

(西北大学 化工学院, 陕西 西安 710069)

**摘要:** 以 3-丙烯酰胺基苯硼酸 (AAPBA) 和丙烯基氧化石墨烯 (GOM) 为原料, 采用自由基聚合法制备了 GOM 微凝胶, 再以该微凝胶为乳化剂构建了 Pickering 乳液。对 GOM 微凝胶进行 FTIR、SEM-EDS 表征及葡萄糖响应性能测试。对 GOM 微凝胶 Pickering 乳液进行了荧光和粒径表征, 并对其稳定性的影响因素进行了探究, 以胰岛素为模型药物, 对载药乳液的体外控制释药性能进行了评价。结果表明, 成功合成了 GOM 微凝胶。GOM 微凝胶中 GOM 添加量 (以去离子水、AAPBA、丙烯酰胺、*N,N'*-亚甲基双丙烯酰胺、十二烷基硫酸钠、*N,N'*-二甲基丙烯酰胺的总质量为基准, 下同) 为 1.0%、GOM 微凝胶添加量为水相质量的 10.08% 时, 制备的水包油 (O/W) 型 GOM 微凝胶 Pickering 乳液稳定性最好, 平均粒径为 688.5 nm。GOM 微凝胶稳定的载药 Pickering 乳液在不同浓度葡萄糖溶液中约 5 h 达到释药平衡, 当葡萄糖的浓度增至 40 mmol/L 时, 胰岛素的 5 h 累积释放率可达到 94.21%。

**关键词:** Pickering 乳液; 丙烯基氧化石墨烯; 葡萄糖响应性; GOM 微凝胶; 医药原料

**中图分类号:** TQ460.4; O648.23 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2023) 09-2027-07

## Preparation and properties of glucose-responsive propylene-based graphene oxide microgels Pickering emulsion

LIU Yinglin, QIN Yanqiong, LIU Weizheng, YUAN Yinghui, HAO Hong\*

(School of Chemical Engineering, Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi, China)

**Abstract:** Propylene-based graphene oxide (GOM) microgels were synthesized from free radical polymerization of 3-acrylamidophenylboronic acid (AAPBA) and GOM, and then emulsified to form Pickering emulsions. The GOM microgels obtained were characterized by FTIR and SEM-EDS, followed by analysis on its glucose-responsive performance. Investigations were conducted to analyze the fluorescent property and particle size distribution of the Pickering emulsion, the influencing factors on its stability as well as the *in vitro* controlled drug release performance of insulin-loaded emulsion. Results from characterization proved the successful synthesis of the GOM microgels. The oil in water (O/W)-type GOM microgel Pickering emulsion obtained showed the best stability with an average particle size of 688.5 nm with 1.0% of GOM (based on the total mass of deionized water, AAPBA, acrylamide, *N,N'*-methylene diacrylamide, sodium dodecyl sulfate, *N,N'*-dimethylacrylamide, the same below) added in GOM microgels and 10.08% of GOM microgels mass in the aqueous phase. The GOM microgels-stabilized insulin-loaded Pickering emulsion reached drug release equilibrium around 5 h in glucose solutions with different concentrations. When the concentration of glucose was increased to 40 mmol/L, the cumulative release rate for 5 h of insulin could reach 94.21%.

**Key words:** Pickering emulsions; propylene-based graphene oxide; glucose-responsivity; GOM microgels; drug materials

与传统表面活性剂乳液相比, Pickering 乳液具有在界面处稳定性好、用量少等优点<sup>[1]</sup>。目前, 对

收稿日期: 2022-11-16; 定用日期: 2023-02-17; DOI: 10.13550/j.jxhg.20221035

作者简介: 刘应林 (1997—), 男, 硕士生, E-mail: 15797895990@163.com。联系人: 郝红 (1966—), 女, 教授, E-mail: haohong@nwu.edu.cn。

稳定机理的解释主要有两种：一种为机械阻隔机理，主要乳化剂为  $\text{SiO}_2$  及合成乳胶等，由于生物相容性和生物降解性差，限制了其在医药领域中的应用<sup>[2]</sup>；另一种为三维黏弹粒子网络机理，微凝胶是一种交联的软颗粒，具有三维网状结构<sup>[3]</sup>，可作为 Pickering 乳液的乳化剂，其中具有环境响应的微凝胶可以调控乳液的形成稳定性，进而实现 Pickering 乳液的可控性。

目前为止，微凝胶稳定剂乳液主要适用于以蛋白质微凝胶为稳定剂的食品科学方面<sup>[4]</sup>，靶向刺激的范围相当窄，最常见的是 pH<sup>[5]</sup>和温度<sup>[6]</sup>响应性。其中，以具有葡萄糖响应型的凝胶作为 Pickering 乳液乳化剂的报道较少，TATRY 等<sup>[7]</sup>使用苯硼酸 (PBA) 官能化的聚 *N*-异丙基丙烯酰胺 (PNIPAM) 基微凝胶作为葡萄糖响应型乳化剂，并在糖环境下，获得稳定的水包油型 (O/W) 型 Pickering 乳液。但由于不能因血糖浓度升高而破坏乳液，并且 PBA 的  $\text{p}K_a$  为 8.6，而生理 pH 为 7.3<sup>[8]</sup>，这就导致含 PBA 的微凝胶在生理 pH 下不易与葡萄糖发生响应，进而限制了其应用。将丙烯基氧化石墨烯 (GOM) 引入苯硼酸基葡萄糖响应型微凝胶体系，GOM 上  $sp^2$  杂化区域的  $\pi$ - $\pi$  共轭电子迁移与 PBA 上的 B 原子配位形成硼负离子，将降低 PBA 的  $\text{p}K_a$ ，使其在生理条件下能够快速与葡萄糖发生反应形成硼酸酯，当糖质量分数过高后，PBA 发生解离，导致凝胶网络的电荷密度增大，微凝胶发生溶胀，无法形成乳液，在生理条件下具备葡萄糖缓释释能力。而且，主链上引入 GOM 将有益于化学交联剂 *N,N'*-亚甲基双丙烯酰胺 (MBA) 的选择性分布，导致交联点间高分子链段变长且柔顺<sup>[9]</sup>，移动受到限制，并且由于 GOM 上的亲水基团可以形成氢键，在后续形成 Pickering 乳液时，相邻液滴之间可形成桥接而不流动，乳液高度稳定<sup>[7,10]</sup>。

本研究拟以丙烯酰胺 (AAM)、*N,N*-二甲基丙烯酰胺 (DMAA)、3-丙烯酰胺基苯硼酸 (AAPBA) 和 GOM 为单体、MBA 为交联剂、过硫酸钾为引发剂，采用自由基聚合方法来制备葡萄糖响应型 GOM 微凝胶，再以 GOM 微凝胶为乳化剂构建 Pickering 乳液。通过 FTIR、SEM-EDS 和葡萄糖响应性能测试对微凝胶进行表征，通过荧光和粒径对乳液的形貌进行分析，并以胰岛素为模型药物，对载药乳液的体外控制释药性能进行测试。本研究旨在为使用具有特定响应行为的功能性微凝胶提供更广泛的应用。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

DMAA, AR, 上海吉至生化科技有限公司；异

硫氰酸荧光素 (FITC)、MBA、胰岛素, AR, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司；AAPBA、丙烯酰氯, AR, Sigma 公司；过硫酸钾, AR, 天津市盛奥化学试剂有限公司；AAM, AR, 济南世纪通达化工有限公司；肉豆蔻酸异丙酯 (IPM), 质量分数  $\geq 98\%$ , 阿法埃莎 (中国) 化学有限公司；葡萄糖、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠, AR, 天津市科密欧化学试剂有限公司；十二烷基硫酸钠 (SDS), AR, 天津市百世化工有限公司；尼罗红, AR, 上海玉博生物科技有限公司；二甲基亚砜 (DMSO)、三乙胺 (TEA)、无水乙醇, AR, 天津市致远化学试剂有限公司；MD44 透析袋 (重均相对分子质量为  $1.2 \times 10^4$ ), 北京兰杰柯科技有限公司。

DF-101S 集热式恒温磁力搅拌器, 上海予华仪器有限公司；SB-5200DTN 超声波清洗机, 武汉沃普超声波设备有限公司；LGJ-FD-1 冷冻干燥机, 上海豫明仪器有限公司；UV-1801 紫外-可见分光光度计, 杭州爱华仪器有限公司；Zetasizer Nano ZS ZEN3600 纳米粒度和 Zeta 电位分析仪, 英国马尔文仪器有限公司；SIGMA 场发射扫描电子显微镜 (SEM), 德国 Zeiss 公司；Vertex 70 傅里叶变换红外光谱仪, 德国 Bruker 公司；ECLIPSE Ti-A 倒置荧光显微镜, 日本尼康公司；OCA20 视频接触角测量仪, 德国 Dataphysics 公司。

### 1.2 GOM 的制备

氧化石墨烯 (GO) 的制备过程参照文献<sup>[11]</sup>的方法。

将 0.5 g GO 加入到 100 mL 三口烧瓶中，再量取 60 mL DMSO 加入其中，25 °C 超声 50 min 使 GO 完全分散后，加入 0.5 mL TEA，将三口烧瓶转移到恒温水浴锅中，在 25 °C 下搅拌 0.5 h，混合均匀后，在 4 °C 下滴加 0.5 mL 丙烯酰氯，45 °C 反应 24 h，产物离心，用无水乙醇和去离子水分别洗涤 3 次，沉淀物装入透析袋，用去离子水透析至 pH 呈中性，25 °C 真空干燥 48 h，得到固体片状 GOM，产率为 86%。

### 1.3 GOM 微凝胶的制备

将 0.48 g GOM 加入到盛有 48 mL 去离子水的烧杯中，超声 1 h，形成 GOM 分散液，然后向烧杯中加入 36.6 mg (0.191 mmol) AAPBA、80.2 mg (1.128 mmol) AAM、5.6 mg (0.036 mmol) MBA、47.9 mg (0.166 mmol) SDS、0.5 mL (4.852 mmol) DMAA。搅拌均匀后转移至装有冷凝管的 100 mL 三口烧瓶中，氮气保护，升温至 70 °C，稳定 30 min 后，在 10 min 内缓慢滴加新鲜配制的 5 mL 过硫酸钾水溶液 (质量浓度为 13.56 g/L)，持续反应 5 h。以一次去离子水为透析液，采用透析袋透析 48 h，每隔 6 h

换1次去离子水, 得到GOM添加量(以去离子水、AAPBA、AAM、MBA、SDS、DMAA的质量为基准, 下同)为1.0%的GOM微凝胶, 将其命名为1.0% GOM微凝胶, 固含量为12.1%, 保存备用, 其余产物的制备方法同上, 只需改变GOM的用量, 将GOM添加量为0的GOM微凝胶命名为苯硼酸基微凝胶, 固含量为8.9%; 将GOM添加量为0.5%的GOM微凝胶命名为0.5% GOM微凝胶, 固含量为11.3%; 将GOM添加量为1.5%的GOM微凝胶命名为1.5% GOM微凝胶, 固含量为14.7%; 将GOM添加量为2.0%的GOM微凝胶命名为2.0% GOM微凝胶, 固含量为15.9%。

#### 1.4 GOM微凝胶 Pickering 乳液的制备

移取5 mL 1.3节中的GOM微凝胶于烧杯中, 加去离子水至6 mL, 超声分散均匀, 然后向微凝胶中加入6 mL IPM, 以 $1.2 \times 10^4$  r/min的转速高速剪切混合, 得到白色的GOM微凝胶 Pickering 乳液。

GOM微凝胶的结构及 Pickering 乳液的制备过程示意图如图1所示。

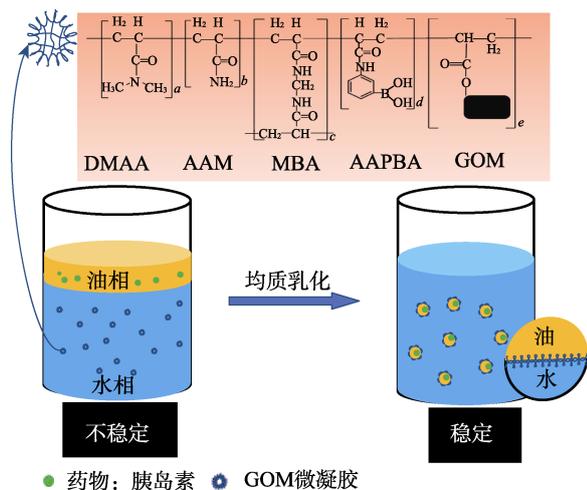


图1 GOM微凝胶的结构及 Pickering 乳液的制备过程示意图

Fig. 1 Structure of GOM microgel and schematic diagram of Pickering emulsion preparation

#### 1.5 表征方法

**粒径测试:** 将GOM微凝胶 Pickering 乳液稀释10倍, 进行粒径检测。将稀释的乳液滴在玻璃上自然干燥, 粘在导电胶上, 采用SEM及SEM-EDS观察其形貌。取2 mL纯化后的GOM微凝胶, 25 °C真空干燥48 h后, 将干燥的微凝胶研磨成粉末, 利用傅里叶变换红外光谱仪进行测试, 波数范围为 $4000 \sim 400 \text{ cm}^{-1}$ 。用质量浓度为100 mg/L尼罗红进行油相染色, 取6 mL染色后的油相制备 Pickering 乳液, 吸取少量稳定的乳液滴到玻璃载玻片上, 平铺, 然后盖上盖玻片, 采用倒置荧光显微镜观察 Pickering

乳液的液滴尺寸和形貌特征。用0.5 mmol/L的FITC对GOM微凝胶进行标记, 然后用其制备 Pickering 乳液, 采用同样方法观察 Pickering 乳液的液滴尺寸和形貌特征。

**固含量测定:** 取2 mL纯化后的GOM微凝胶于称量瓶中, 称量瓶的质量为 $m_0$  (g), 微凝胶和称量瓶总的质量记为 $m_1$  (g), 然后将其在-55 °C下冷冻干燥至恒重, 称量其质量为 $m_2$  (g)。GOM微凝胶的固含量( $\varepsilon$ , %)按式(1)进行计算:

$$\varepsilon / \% = \frac{m_2 - m_0}{m_1 - m_0} \times 100 \quad (1)$$

**三相接触角测定:** 采用视频接触角测量仪测定微凝胶薄片的三相接触角。取少量GOM微凝胶均匀铺展于玻璃片上, 25 °C真空干燥48 h至形成GOM微凝胶薄膜, 反复涂抹6次至玻璃片表面形成均匀的GOM微凝胶薄膜。将载有微凝胶的玻璃片置于装有2 mL正十六烷的透明玻璃皿中, 然后将装有去离子水的注射器针头插入液体表面下面, 通过座滴法向微凝胶薄膜表面滴加去离子水, 测定三相接触角。

#### 1.6 GOM微凝胶的葡萄糖响应性能测试

将0.12、0.20、0.23、0.39、0.59、0.79 g葡萄糖分别溶于100 mL pH=7.3的磷酸盐缓冲液中, 即可得到不同质量浓度的葡萄糖磷酸盐缓冲液。取5 mL纯化后的GOM微凝胶在葡萄糖磷酸盐缓冲液中, 利用紫外-可见分光光度计测量其透光率。以未添加微凝胶的葡萄糖磷酸盐缓冲液为参比, 在400 nm下, 每隔2 min取样置于石英皿中, 测量透光率。

#### 1.7 Pickering 乳液稳定性测试

将5 mL 1.4节制备的GOM微凝胶 Pickering 乳液放入样品瓶中, 在室温下静置观察乳液体积变化。稳定性可以通过乳化效果来衡量。乳化效果可以通过乳化指数来衡量, 乳化指数按式(2)进行计算:

$$H / \% = \frac{h_1}{h} \times 100 \quad (2)$$

式中:  $H$ 为乳化指数, %;  $h_1$ 为乳液层高度, mm;  $h$ 为液体总高度, mm。

#### 1.8 乳液类型的测试

采用水分散法, 室温下, 分别吸取1 mL稳定的 Pickering 乳液于培养皿中, 滴加IPM和水, 观察乳液液滴的变化, 拍照并进行乳液类型分析。

#### 1.9 载药乳液体外药物累积释放率的测试

将1.0 mg胰岛素分散在盛有6 mL油相IPM的烧杯中, 为油相; 量取5 mL 1.0% GOM微凝胶于烧杯中, 加去离子水至6 mL, 超声分散均匀, 为水相; 将油相加入到水相中, 以 $1.2 \times 10^4$  r/min的转速高速剪切混合, 得到均匀的白色乳状载药 Pickering 乳液。

以磷酸盐缓冲液 (pH=7.3) 作为空白参比, 测定质量浓度为 2、4、6、8、10 mg/L 的胰岛素磷酸盐缓冲液的吸光度, 得到胰岛素磷酸盐缓冲液吸光度 (A) 与胰岛素质量浓度 (ρ, mg/L) 的标准曲线方程:  $A=0.0467\rho+0.0031$ ,  $R^2=0.99942$ 。

分别吸取 10 mL 载药 Pickering 乳液于透析袋中, 将其置于 150 mL 1.6 节中不同质量浓度的葡萄糖磷酸盐缓冲液中。然后放置在参数设置为 37 °C、60 r/min 的恒温振荡器中进行释药实验, 每隔一段时间从中吸取 5 mL 释放液, 同时补充等量的新鲜磷酸盐缓冲液, 在 207 nm 下测定所取释放液的吸光度, 分别得到不同时间段对应的药物释放量, 按式 (3) 计算累积释放率:

$$R/\% = \frac{150 \times \rho_n + 5 \times (\rho_{n-1} + \rho_{n-2} + \dots + \rho_1)}{w} \times 100 \quad (3)$$

式中: R 为累积释放率, %; ρ<sub>n</sub> 为第 n 次取样时释放液的药物质量浓度, mg/L; w 为投放的药物质量, mg。

## 2 结果与讨论

### 2.1 FTIR 分析

GO、GOM、苯硼酸基微凝胶、GOM 微凝胶的 FTIR 谱图如图 2 所示。

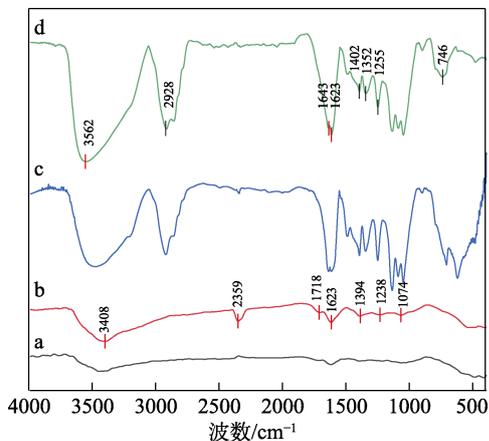


图 2 GO (a)、GOM (b)、苯硼酸基微凝胶 (c)、GOM 微凝胶 (d) 的 FTIR 谱图

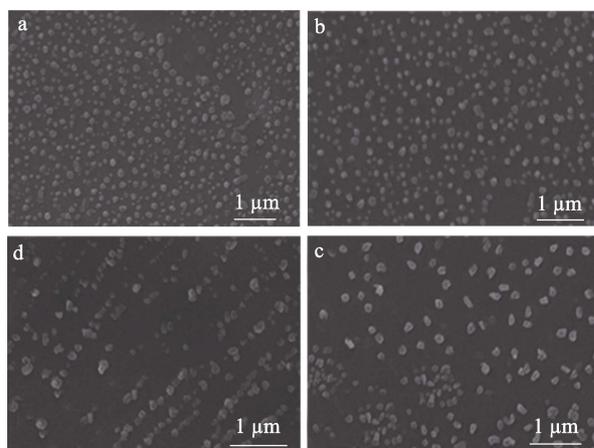
Fig. 2 FTIR spectra of GO (a), GOM (b), phenylboronic acid-based microgels (c), GOM microgels (d)

由图 2 可见, 烯烃的 C=C 键伸缩振动吸收位于 1680~1620 cm<sup>-1</sup> 处<sup>[9]</sup>, 相比于 GO, GOM 在 1623 cm<sup>-1</sup> 处的吸收峰明显增强, 说明 GOM 表面部分—OH 被丙烯酰氯酰基化, 分子中的双键含量增加, 表明已成功利用丙烯酰氯改性 GO, 合成了 GOM。与苯硼酸基微凝胶相比, GOM 微凝胶在 3562 和 1623 cm<sup>-1</sup> 处的吸收峰明显增强, 这是由添加的 GOM 中含有大量的羟基和未完全反应的双键造成的。GOM 微凝

胶在 3562 cm<sup>-1</sup> 处的吸收峰归属于—OH 的伸缩振动; 2928 cm<sup>-1</sup> 处的吸收峰归属于 C—H 的伸缩振动, 说明微凝胶中存在较长的碳链; 1643 cm<sup>-1</sup> 处的吸收峰归属于仲胺中的酰胺 I 带, 即 C=O 键的伸缩振动; 1402 cm<sup>-1</sup> 处的吸收峰为 AAPBA 上苯环骨架的伸缩振动; 1352 cm<sup>-1</sup> 处为—B(OH)<sub>2</sub> 的特征吸收峰; 1255 cm<sup>-1</sup> 处的吸收峰归属于仲胺中的 C—N 键的伸缩振动; 746 cm<sup>-1</sup> 处的吸收峰为 N—H 键的摇摆振动。而在 2928 cm<sup>-1</sup> 处出现强的吸收峰, 1680~1640 cm<sup>-1</sup> 处没有明显的双键吸收峰, 证明聚合反应的发生。

### 2.2 微凝胶的形貌分析

图 3 为不同 GOM 添加量的 GOM 微凝胶的 SEM 图。



a—0.5% GOM 微凝胶; b—1.0% GOM 微凝胶; c—1.5% GOM 微凝胶; d—2.0% GOM 微凝胶

图 3 GOM 微凝胶的 SEM 图  
Fig. 3 SEM images of GOM microgels

由图 3 可以明显看出, 0.5% GOM 微凝胶和 1.0% GOM 微凝胶分散得比较均匀。随着 GOM 添加量的增加, GOM 微凝胶的分散性下降。这是由于 GOM 表面的亲水基团容易与单体上的酰胺形成氢键, 出现了团聚现象<sup>[12]</sup>。

图 4 为 1.0% GOM 微凝胶的 EDS 谱图。

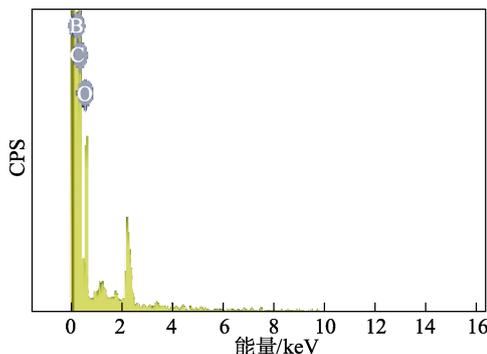


图 4 1.0% GOM 微凝胶的 EDS 谱图  
Fig. 4 EDS spectrum of 1.0% GOM microgels

由图 4 可知, 1.0% GOM 微凝胶含有 B、C、O 3 种元素, 其质量百分比分别为 26.99%、62.47%、10.54%, 表明 GOM 的添加并没有影响到 AAPBA 的接入。

### 2.3 GOM 微凝胶的葡萄糖响应性能测试

图 5 为不同 GOM 添加量的 GOM 微凝胶在葡萄糖磷酸盐缓冲液中 (pH=7.3, 20 mmol/L) 的透光率变化曲线。由图 5 可知, GOM 的添加量为 0.5%、1.0%、1.5% 和 2.0% 的 GOM 微凝胶在葡萄糖磷酸盐缓冲液中达到溶胀平衡的时间分别为 20、16、18 和 24 min。由于 GOM 的  $\pi$  电子迁移, 与 AAPBA 的 B 原子形成硼负离子, 诱导 AAPBA 的  $pK_a$  降低, 使 GOM 微凝胶在 pH=7.3 的条件下能够快速与葡萄糖发生响应, 且此时的 GOM 微凝胶更加亲水。所以, 随着 GOM 微凝胶中 GOM 添加量由 0.5% 增至 1.0%, 溶胀平衡时间变短, 当 GOM 添加量继续增加, GOM 微凝胶疏水性增加, 溶胀性能降低, 溶胀平衡时间变长。

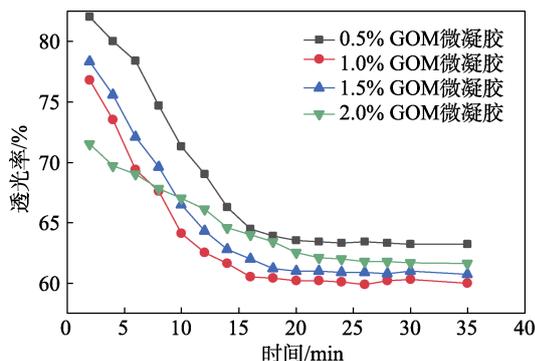


图 5 不同添加量 GOM 的 GOM 微凝胶在葡萄糖磷酸盐缓冲液中的透光率变化曲线

Fig. 5 Light transmission curves of GOM microgels with different addition of GOM in glucose phosphate buffer solution

图 6 为 1.0% GOM 微凝胶在不同浓度的葡萄糖磷酸盐缓冲液 (pH=7.3) 中的透过率变化曲线。

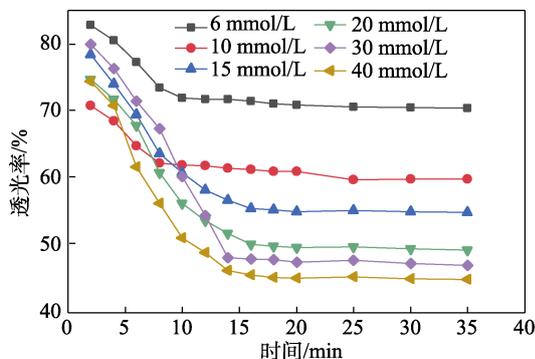


图 6 1.0% GOM 微凝胶在不同浓度的葡萄糖磷酸盐缓冲液中 (pH=7.3) 中的透光率变化曲线

Fig. 6 Light transmission change curves of 1.0% GOM microgels in glucose phosphate buffer solutions (pH=7.3) with different concentrations

由图 6 可以看出, 当葡萄糖磷酸盐缓冲液的浓度逐渐增加时, GOM 微凝胶的溶胀速率逐渐加快, 当葡萄糖浓度为 40 mmol/L 时, GOM 微凝胶的溶胀平衡时间为 16 min, 混合溶液透光率最低, 达到 44.9%。由于 GOM 诱导 AAPBA 发生电离, 使带电荷的 GOM 微凝胶内部离子强度增大, 溶胀特性发生改变, 当环境中葡萄糖浓度增大时, AAPBA 与葡萄糖可逆结合, 形成的硼酸酯负离子增多, 导致溶胀速率增大, 溶胀平衡时间变短。

### 2.4 GOM 添加量对 Pickering 乳液稳定性的影响

取 3 mL 透析纯化后的 GOM 微凝胶于称量瓶中, 利用冷冻机干燥, 测得不同 GOM 微凝胶的固含量及三相接触角, 结果如表 1 所示。

表 1 不同添加量 GOM 的 GOM 微凝胶固含量及三相接触角

Table 1 Solid content and three-phase contact angle of GOM microgels dispersions with different additions of GOM

GOM 添加量/%	固含量/%	三相接触角/ $^{\circ}$
0.5	11.3	85.78
1.0	12.1	89.18
1.5	14.7	114.84
2.0	15.9	134.08

从表 1 可以看出, 随着 GOM 微凝胶中 GOM 添加量的增加, GOM 微凝胶的固含量及三相接触角逐渐增加。虽然 GOM 的添加能提高 GOM 微凝胶在 pH 为 7.3 环境中葡萄糖的响应, 但 GOM 对水的润湿性逐渐变小, 三相接触角逐渐增大<sup>[13]</sup>。

图 7 为不同 GOM 微凝胶稳定的乳液的乳化效果图。由图 7 可以看出, 当 GOM 添加量为 0.5% 时, 乳液分为上中下 3 层, 上层为油层, 下层为水层, 中间存有少量乳液层; 当 GOM 添加量为 1.0% 时, 乳液未见明显分层; 当 GOM 添加量为 1.5% 和 2.0% 时, 乳液分为上中下 3 层, 其中上层为油层, 下层为水层, 中间仅留有少量乳液层。随着 GOM 微凝胶中 GOM 添加量由 0.5% 增至 1.0% 时, 其三相接触角由 85.78 $^{\circ}$  增至 89.18 $^{\circ}$ , 接近 90 $^{\circ}$ , 乳液稳定性提升。而当 GOM 添加量增至 1.5% 后, GOM 中疏水大  $\pi$  键作用增强, 其三相接触角远大于 90 $^{\circ}$ , 乳液稳定性降低<sup>[14]</sup>。由此可见, 当 GOM 微凝胶中 GOM 添加量为 1.0% 时, 制备的乳液最稳定, 所以后续实验选择 GOM 的添加量为 1.0%。

GOM 微凝胶添加量对 Pickering 乳液的稳定性也有影响。图 8 为不同 1.0% GOM 微凝胶添加量所制备的 Pickering 乳液的乳化效果图及乳化指数。

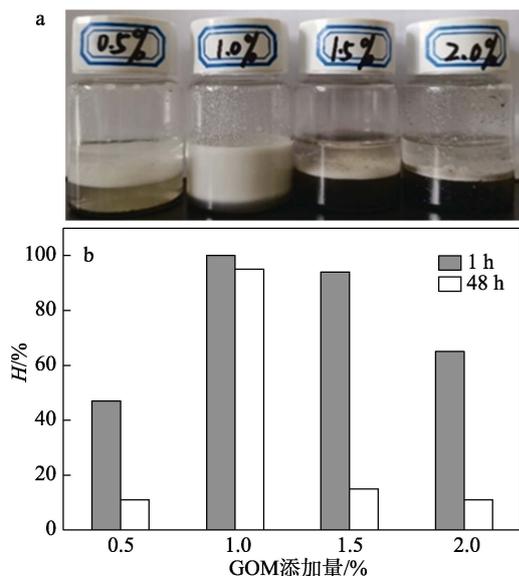


图 7 不同 GOM 添加量的 GOM 微凝胶稳定的乳液的乳化效果图 (a) 和乳化指数 (b)  
 Fig. 7 Graphs of emulsification effect (a) and emulsification index (b) of GOM microgel-stabilized emulsions with different addition of GOM

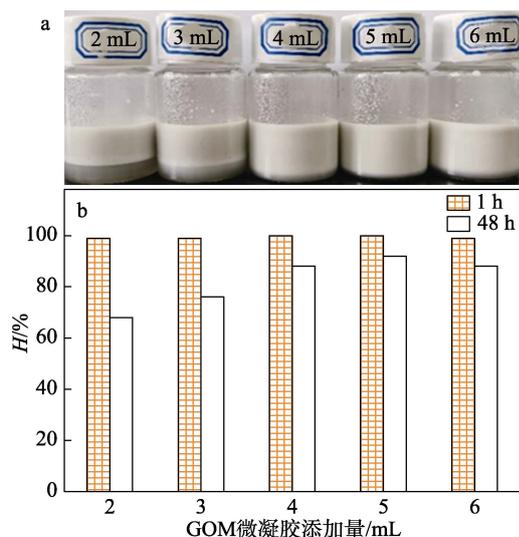


图 8 不同 1.0% GOM 微凝胶添加量的乳液的乳化效果图 (a) 和乳化指数 (b)  
 Fig. 8 Graphs of emulsification effect (a) and emulsification index (b) of emulsions with different 1.0% GOM microgels additions

从图 8 可以看出, 静置 48 h 后, 每组乳液均分为上下两层, 上层为乳液层, 下层为水层。通常情况下, 乳液的稳定性随着界面乳化剂即微凝胶用量的增加而增大<sup>[15]</sup>。当微凝胶添加量为 5 mL 时, 乳液未见明显分层, 说明已经有足够的微凝胶可以稳定乳液, 但当微凝胶添加量继续增加时, 微凝胶浓度过高, 颗粒容易发生团聚, 使得乳液的粒径随着微凝胶的有效粒径的增加而变大, 液滴容易发生聚并、变形甚至破乳, 导致下层开始析出水相。结合乳化

指数可以看出, 当 1.0% GOM 微凝胶添加量为 5 mL 时, 根据固含量计算得到微凝胶添加量为水相质量的 10.08% 时, 所制备的 Pickering 乳液稳定性最好。

2.5 乳液类型及形貌表征

图 9 为 5 mL 1.0% GOM 微凝胶稳定的 Pickering 乳液的液滴图。

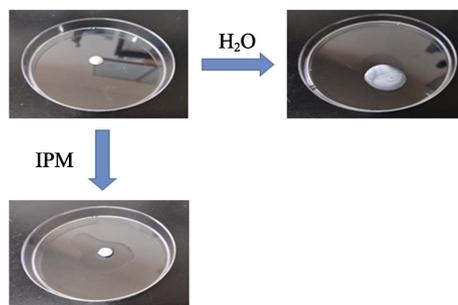
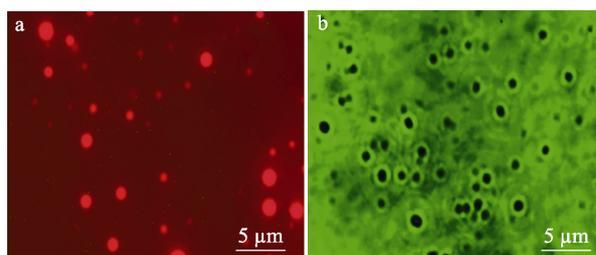


图 9 5 mL 1.0% GOM 微凝胶稳定的 Pickering 乳液的液滴图  
 Fig. 9 Droplet pictures of stable Pickering emulsion with 5 mL of 1.0% GOM microgels

由图 9 可见, 当 IPM 滴入到 GOM 微凝胶 Pickering 乳液时, 乳液液滴状态的形态没有显著改变, 仍是原来的未分散状态, 由此表明, 乳液的连续相为非油相; 但在滴入水后, GOM 微凝胶 Pickering 乳液很快地分散开, 表明连续相是水相, 由此判断, GOM 微凝胶稳定的乳液为 O/W 型 Pickering 乳液。

为进一步证实 GOM 微凝胶 Pickering 乳液的类型, 分别对 1.0% GOM 微凝胶 Pickering 乳液的 GOM 微凝胶和油相染色进行荧光成像, 结果见图 10。



a—尼罗红标记的 Pickering 乳液; b—FITC 标记的 Pickering 乳液  
 图 10 5 mL 1.0% GOM 微凝胶 Pickering 乳液的荧光成像  
 Fig. 10 Fluorescence imaging of Pickering emulsions with 5 mL of 1.0% GOM microgels

由于脂溶性荧光染料尼罗红分布在油相肉豆蔻酸异丙酯中, 在激发波长 475 nm、发射波长 580 nm 的红色荧光下观察, 图 10a 中出现的亮红色为尼罗红标记过的油相, 油相分散为小颗粒; 在激发波长 490 nm、发射波长 525 nm 的绿色荧光下观察, 图 10b 出现了绿色光圈, 是稳定在油/水相界面被 FITC 标记的 GOM 微凝胶薄膜。因此, 该 Pickering 乳液为 O/W 型。

图 11 为 5 mL 1.0% GOM 微凝胶稳定的 Pickering 乳液的粒径分布。由图 11 可见, Pickering 乳液的平均粒径为 688.5 nm。

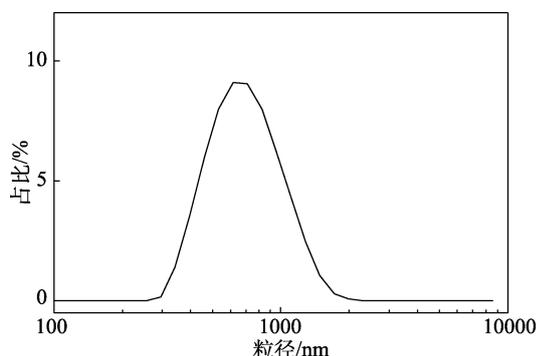


图 11 5 mL 1.0% GOM 微凝胶稳定的 Pickering 乳液的粒径分布

Fig. 11 Particle size distribution of stable Pickering emulsion with 5 mL of 1.0% GOM microgels

## 2.6 GOM 微凝胶稳定的 Pickering 乳液体外药物累积释放率的测定

GOM 微凝胶稳定的 Pickering 乳液中, 利用 GOM 上  $sp^2$  杂化区域的  $\pi$ - $\pi$  共轭电子迁移与 PBA 上的 B 原子配位形成硼负离子, 降低 PBA 的  $pK_a$ , 使其在生理条件下, 快速与葡萄糖发生反应形成硼酸酯, 当葡萄糖浓度升高后, PBA 发生解离, 形成更亲水的硼酸盐, 导致凝胶网络的电荷密度增大, 微凝胶发生溶胀, 无法形成乳液。图 12 为 5 mL 1.0% GOM 微凝胶稳定的载药 Pickering 乳液在不同葡萄糖浓度中的药物累积释放曲线。

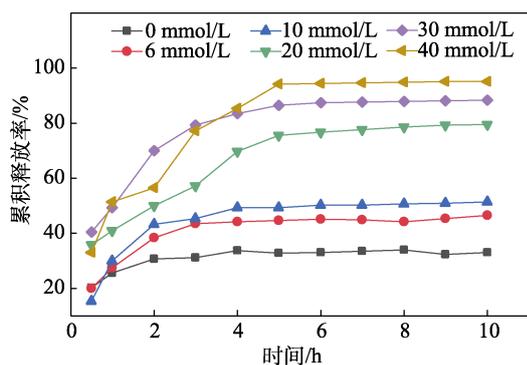


图 12 5 mL 1.0% GOM 微凝胶稳定的载药 Pickering 乳液在不同葡萄糖浓度中的药物累积释放曲线

Fig. 12 Cumulative drug release profiles of 5 mL of 1.0% GOM microgels of a stable drug-loaded Pickering emulsion in glucose solutions with different concentrations

从图 12 可以看出, 0~2 h 胰岛素释放速率较快, 制备 Pickering 乳液时部分油相分散在连续相中, 未被乳液包裹, 导致药物残留在水中; 另外, 少量胰岛素吸附在微凝胶表面, 当载药乳液置于葡萄糖溶液中时, 这部分药物便以较快的速度扩散至溶液中。

由于溶液中葡萄糖的存在, 微凝胶开始发生响应, 其内部孔道溶胀, 包裹在乳液内部油相中的胰岛素通过微凝胶内部孔道向外部溶液扩散, 导致在 2~5 h 胰岛素释放速率开始减缓。当时间超过 5 h 后, 胰岛素几乎停止释放, 其累积释放曲线也趋近于平缓。

当外部溶液中葡萄糖浓度为 0 mmol/L 时, GOM 微凝胶稳定的载药 Pickering 乳液 0~2 h 胰岛素的累积释放率达到 30.67%, 2 h 后曲线趋于平缓, 最终释放率达到 33.10%; 当外部溶液中葡萄糖的浓度为 6 mmol/L 时, 2 和 5 h 胰岛素的累积释放率可达到 38.42% 和 44.69%; 当外部溶液中葡萄糖的浓度增加至 40 mmol/L 时, 2 和 5 h 胰岛素的累积释放率可达到 56.53% 和 94.21%。同时, 环境中葡萄糖浓度增大, AAPBA 的响应速率变快。由此可知, 随着环境葡萄糖浓度增加, 微凝胶的响应速率变快, 乳液稳定性发生变化, 表现出缓释控释能力。

## 3 结论

采用自由基聚合法制备了 GOM 微凝胶, 采用 FTIR 和 SEM-EDS 进行结构和形貌表征。探究了 GOM 微凝胶对葡萄糖响应性能的影响, 结果表明, 当微凝胶中 GOM 的添加量为 1.0% 时, 葡萄糖响应效果最佳。

以 GOM 微凝胶为乳化剂制备了 Pickering 乳液, 综合分析结果表明, 当选用 1.0% GOM 微凝胶为乳化剂、其添加量为水相质量的 10.08% 时, 制备的 Pickering 乳液稳定性最好。粒径表征得到乳液的平均粒径为 688.5 nm; 乳液类型测试表明, 其为 O/W 型乳液; 荧光测试表明, 乳液为 O/W 型乳液, 与乳液类型测试结果相符。

载药乳液体外药物累积释放率的测试表明, GOM 微凝胶稳定的载药 Pickering 乳液在葡萄糖溶液中 5 h 以后几乎停止胰岛素的释放, 当葡萄糖的浓度为 6 mmol/L 时, 胰岛素的累积释放率可达到 44.69%, 当葡萄糖的浓度增加至 40 mmol/L 时, 胰岛素 5 h 的累积释放率可达到 94.21%, 并且表现出优异的缓释控释能力。

## 参考文献:

- [1] LI W, JIAO B, LI S S, *et al.* Recent advances on Pickering emulsions stabilized by diverse edible particles: Stability mechanism and applications[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2022. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.864943>.
- [2] ZHANG Q J (张倩洁), WANG P L (王平礼), ZHANG D M (张冬梅), *et al.* Research progress and cosmetic applications of Pickering emulsion stabilized with natural solid particles[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2022, 39(12): 2377-2386, 2397.
- [3] DEL VALLE L J, DIAZ A, PUIGGALI J. Hydrogels for biomedical applications: Cellulose, chitosan, and protein/peptide derivatives[J]. *Gels*, 2017, 3(3): 27.

(下转第 2051 页)