

Fe₃O₄/葡聚糖磁性微球的制备及在药物输运中的潜在应用*

姜翠凤¹, 江万权¹, 郝凌云^{2,3}, 龚兴龙², 曹真¹, 顾瑞²

(1.中国科学技术大学 化学系, 安徽 合肥 230026; 2.中国科学技术大学 力学和机械工程系, 中科院材料力学行为与设计重点实验室 安徽 合肥 230027; 3.阜阳师范学院, 安徽 阜阳 236032)

摘要: 首先以单分散性良好的 PSA 为模板, 用还原铁盐方法生成 PSA@Fe₃O₄ 核壳结构复合微球。再将生成的粒子加入到四氢呋喃 (THF) 溶剂中, 使 PSA 模板溶解, 得到 Fe₃O₄ 空心微球。在一定条件下将葡聚糖吸附在磁性微球表面, 得到吸附有高分子的磁性微球。采用 X 射线衍射 (XRD)、透射电子显微镜 (TEM)、傅立叶变换红外光谱 (FT-IR) 和热重分析 (TGA) 对制备的微球进行表征。粒子大小均匀, 平均直径在 50nm 左右, Fe₃O₄ 层厚约为 5nm。这种新颖的磁性高分子微球具有纳米级的尺寸和独特的空心结构。在生物医学领域特别是药物输运上可能具有广阔的应用前景。

关键词: 四氧化三铁; 葡聚糖; 磁性微球

中图分类号: TB381

文献标识码: A

文章编号: 1001-9731(2007)增刊-1957-04

1 引言

磁性高分子微球是广泛应用于生物医学领域的一种多功能材料^[1,2]。这一类材料不但具有高分子微粒的诸多特性, 同时被赋予磁特性。能在外加磁场的的作用下, 使其与其他组分迅速分离, 或通过磁场诱导进行定向或运动。所需实验条件简单, 操作简便, 费用低廉, 因此在细胞分离、分类、免疫测定、固定化酶、靶向药物、DNA 的分离、核酸杂交等诸多领域具有广泛的应用前景^[3]。四氧化三铁 (Fe₃O₄) 磁性微粒毒性低微^[4-6], 颗粒制备简单, 磁性能良好, 在外加磁场下很容易分离, 稳定存在时间比较长, 是制备磁性高分子微球的常选材料。葡聚糖作为一种水溶性多糖具有良好的生物相容性, 在体内可被降解成葡萄糖单体, 无毒、无害^[7], 葡聚糖具有较高的反应活性, 易于和多种生物活性物质反应, 它同时具有独特的物理化学性质: 有聚阳离子, 亲水, 含有聚羟基基团^[5], 且价格低廉容易获得。因此葡聚糖是制备生物相关磁性高分子微球的良好材料。对葡聚糖四氧化三铁的研究已有不少报道。Tao K 等用共沉淀法制备 dextran-Fe₃O₄ 簇^[9], 并且给出了理论结构模型, 其中 dextran 起了核和稳定剂的作用。Silvio Dutz 等^[10]研究了葡聚糖包裹对 Fe₃O₄ 纳米粒子磁性能的影响。Xia Z 等^[11]用超声法共沉淀制备 Fe₃O₄ 生物相容微球。文献报道多为共沉淀法,

且葡聚糖/Fe₃O₄ 空心微球的制备鲜见报道。

本文首先在分散有 PSA 的溶液中, 用还原铁盐方法生成 PSA@Fe₃O₄ 核壳复合小球。再将生成的粒子投入四氢呋喃 (THF) 使 PSA 溶解, 得到 Fe₃O₄ 空心微球, 然后用 PVP 做表面活性剂, 一定条件下将葡聚糖吸附在磁性微球表面, 得到高分子磁性微球。采用 X 射线衍射 (XRD)、透射电子显微镜 (TEM)、傅立叶变换红外光谱 (FT-IR) 和热重分析 (TGA) 对制备的微球进行表征, 选择在最佳条件下制备的磁性葡聚糖微球经过成球干燥, 在透射电子显微镜下, 球粒分布适宜, 平均直径 50nm。

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

试剂: FeCl₃·6H₂O, AR; 无水 Na₂SO₃, AR; Dextran, 分子量 20000; 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP, K-30) 均购自 SCRC 国药集团; 25%~28% 的 NH₃·H₂O, AR, 上海凌峰化学试剂有限公司。

仪器: HH-4 数显恒温水浴锅 (上海浦东物理光学仪器厂), DS-120A 超声清洗机 (宁波市海曙达盛超声波仪器厂)。

2.2 PSA@Fe₃O₄ 的制备

PSA@Fe₃O₄ 微粒的典型制备如下: PSA 分散在乙醇: 去离子水比例一定的溶液中, 超声 2h 使分散均匀。将一定量的二次水超声 20min, 使溶解的空气排除干净, 称取 FeCl₃·6H₂O 溶解在其中, 快速加入到分散好的 PSA 溶液中, 防止空气进入。在 500ml 三颈瓶中搅拌 20min, 然后将无水 Na₂SO₃ 加入经过同样处理的二次水中, 通过分液漏斗加入上述混合溶液, 用氨水调 pH=8 左右, 整个反应过程氮气保护。在机械搅拌下, 温度保持 65℃, 反应 3h。反应结束后将反应液冷却至室温, 采用磁性分离得到沉淀。棕褐色沉淀用去离子水洗涤 3 次, 最后用乙醇洗涤, 50℃ 真空干燥 5h。

2.3 PSA@Fe₃O₄ 空心微球的获得

将制备好的纳米粒子干燥后, 加入到 THF 中, 静置 20min。磁性分离, 吸走上层液, 用去离子水洗涤, 真空干燥, 得 Fe₃O₄ 空心微球。

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (10672154); 高等学校博士学科点专项科研基金 (20050358010)

收到稿件日期: 2007-04-27

通讯作者: 江万权

作者简介: 姜翠凤 (1982-), 女, 山东青岛人, 硕士研究生, 师从江万权副教授, 主要从事功能材料和磁性材料的制备及应用研究。

2.4 葡聚糖在PSA@Fe₃O₄表面的吸附

准确称取PSA@Fe₃O₄纳米粒子,分散在乙醇溶液中,加入一定量的聚乙烯吡咯烷酮(PVP)作表面活性剂。磁座上静置12h,然后去掉多余的PVP,便得到修饰后的产物PSA@Fe₃O₄-PVP。加入葡聚糖,将混合物超声分散在100ml去离子水中。转移至三口烧瓶,水浴90℃,搅拌吸附3h。结束后冰水浴冷却,同样进行磁分离、洗涤、真空干燥,得到Fe₃O₄/葡聚糖磁性微球。

2.5 材料表征:

采用日本JEOL公司的JEM-IOOSX透射电子显微镜观察颗粒的微观形貌,加速电压100kV;采用日本Rigaku Dmax/γA型多晶X射线衍射仪分析产物的物相。采用CuKα谱线,波长为0.154761nm,扫描速度0.05°/s,扫描范围为10~70°。红外光谱通过KBr压片后,在Bruker vector22 FT-IR spectrometer上扫描获得。热分析采用Shimadzu-50 Thermoanalyzer Apparatus在空气氛围中进行测定。

3 结果与讨论

3.1 XRD分析

对合成的Fe₃O₄首先进行X射线衍射分析(图1)。图1中Fe₃O₄纳米粒子衍射谱峰出现在2θ=30.12, 35.51, 43.15, 53.64, 57.14, 62.75°处,分别对应立方相Fe₃O₄的(220), (311), (400), (422), (511), (440)晶面,主要衍射峰的大小和位置与标准Fe₃O₄的特征峰^[12]相吻合。说明Fe和O主要以四氧化三铁的形式存在,而不是以三氧化二铁或氢氧化铁的形式存在。对比图1(a)与(b)的谱图,可以看出峰位基本没有发生变化,表明在吸附葡聚

糖后Fe₃O₄的晶体结构没有改变。Fe₃O₄中2θ=20°的鼓包峰是由内核PSA引起的,Fe₃O₄-dextran中该峰明显变大,这是高分子聚合物葡聚糖吸附在Fe₃O₄上的结果。

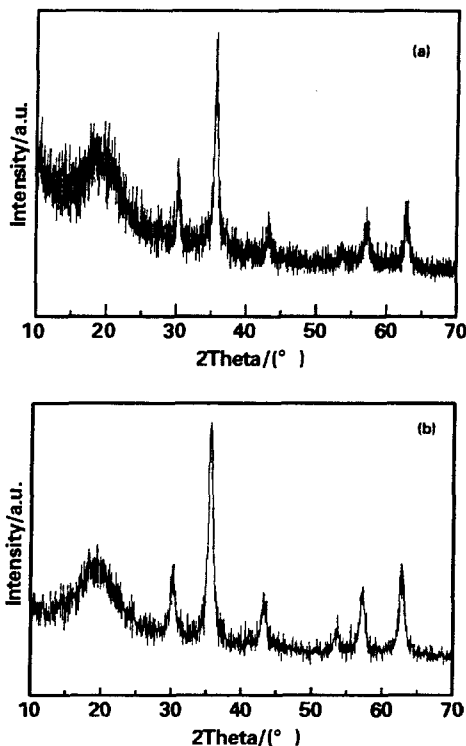


图1 Fe₃O₄和 Fe₃O₄-dextran的X射线粉末衍射花样
Fig 1 X-ray diffraction patterns of Fe₃O₄ (a) and Fe₃O₄-dextran (b)

3.2 显微分析

取少量试样分散在乙醇中,进行TEM分析,结果如图2。

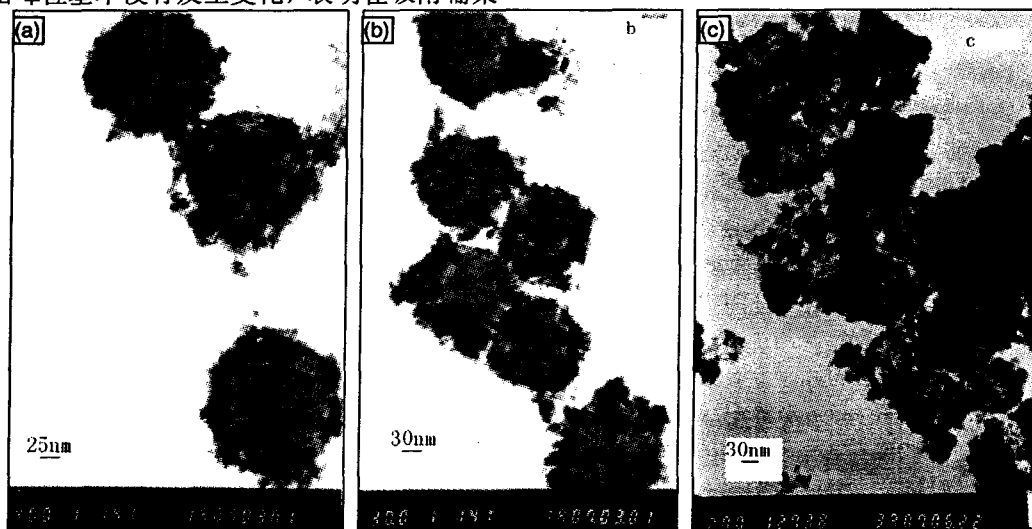
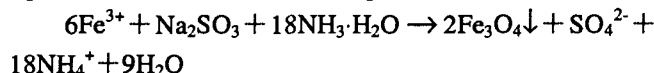


图2 PSA@Fe₃O₄和Fe₃O₄空心微球的透射电镜照片

Fig 2 TEM images of PSA@Fe₃O₄ microsphere and Fe₃O₄ hollow microsphere

图2(a)和(b)是包裹了四氧化三铁的PSA小球,平均直径为50nm,核壳复合粒子中,隐约可见的白色内核是PSA,外表黑色粗糙的一层是Fe₃O₄。可能的机理如下: PSA表面的COO⁻基团吸附Fe³⁺,加入Na₂SO₃后在合适的温度和pH条件下,发生氧化还原反应:



其中有黑色点处是包裹不均匀的Fe₃O₄,c是溶解掉PSA后的TEM图,对照图2(c)和(a)、(b),发现(a)、(b)中球的内核已经消失,剩下的空壳是Fe₃O₄。(c)中有的

粒子聚集在一起,这可能是使用磁座进行磁分离时粒子在磁场作用下部分颗粒团聚所致。

3.3 FT-IR分析

为验证葡聚糖吸附在 Fe_3O_4 上,对产物粒子在中性条件下进行红外光谱分析(图3),得到 Fe_3O_4 吸附葡聚糖前后的谱图。对比a和c,可以看出,c在905和1153 cm^{-1} 处分别有明显的峰,而a却没有。经过分析可以认为,905 cm^{-1} 的峰可归属于C—O的对称伸缩振动引起,1153 cm^{-1} 的峰是由C—O的不对称伸缩振动引起^[7],这也与葡聚糖的谱图相对应。新的吸收峰证实了产物中葡聚糖的存在。

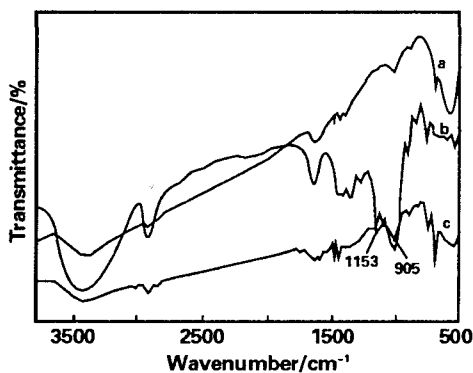


图3 Fe_3O_4 吸附葡聚糖前后的红外光谱图

Fig 3 FT-IR spectra of Fe_3O_4 (a), dextran(b) and Fe_3O_4 -dextran(c)

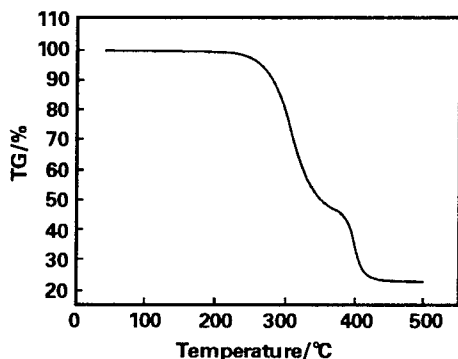


图4 Fe_3O_4 吸附葡聚糖后的热重曲线

Fig 4 TGA curve of Fe_3O_4 -dextran

通过XRD、FT-IR和TGA,充分表明了葡聚糖在 Fe_3O_4 上的吸附。

3.4 TGA分析

图4给出产物粒子在空气气氛中典型的TGA曲线。由图4可知,样品基本不含水份,从250到320 $^{\circ}\text{C}$,样品明显失重,这与葡聚糖分解有关。之后样品缓慢失重,350到410 $^{\circ}\text{C}$ 也有一个明显的拐点,这与葡聚糖的进一步降解有关。410 $^{\circ}\text{C}$ 之后,样品稳定,经计算可知,样品含 Fe_3O_4 约25%,葡聚糖约75%,几乎不含水份。

4 结论

本文在分散有PSA的溶液中,在氮气保护下,用还原铁盐方法生成 $\text{PSA}@\text{Fe}_3\text{O}_4$ 核壳结构复合微球。将PSA模板溶解,得到 Fe_3O_4 空心微球,微球空壳清晰可见。然后在以聚乙烯吡咯烷酮为表面活性剂的条件下,将葡聚糖吸附在磁性微球表面,得到吸附有高分子的磁性微球。这种新颖的磁性微球具有纳米级的尺寸和独特的空心结构。采用X射线衍射(XRD)、透射电子显微镜(TEM)、傅立叶变换红外光谱(FT-IR)和热重分析(TGA)对制备的空心微球进行表征。XRD给出 Fe_3O_4 的特征峰,与标准衍射峰相吻合。透射电子显微镜观察到粒子直径约在30~100nm,平均直径为50nm, Fe_3O_4 层厚约为5nm,有少数粒子发生聚集。产物粒子的红外光谱给出明显的葡聚糖吸收峰,很好的说明了葡聚糖在 Fe_3O_4 上的吸附。

磁靶向给药是一种重要的物理靶向给药途径。从原理上讲,磁靶向给药是通过在病灶部位施加磁场,来实现磁性载药粒子在病灶部位的富集,并避免网状内皮系统的摄取^[3]。我们设想,将药物载于磁性空囊微球中,应用磁性葡聚糖在外加磁场的作用下对病变组织实行定向给药,可显著提高靶部位药物浓度,减少毒副作用,提高药物利用率。因此, Fe_3O_4 /葡聚糖磁性微球在药物输运中具有潜在的应用前景。

致谢:感谢中国科学院“百人计划”对本文的支持。

参考文献:

- [1] 张津辉,蒋中华,王仁芝,等.[J].化学通报,1997,60(9):55-57.
- [2] 韩德艳,谢长生.[J].化学与生物工程,2006,23(6):19-21.
- [3] 刘吉平,廖莉玲.无机纳米材料[M].北京:科学出版社,2003.
- [4] Hafeli U O, Pauer G J. [J]. J Magn Magn Mater, 1999, 194(1): 76-82.
- [5] 王国斌,夏泽锋,陶凯雄,等.[J].华中科技大学学报:医学版,2004,33(4):452-454.
- [6] 陶凯雄,夏泽锋,王国斌.[J].华中科技大学学报(医学版),2006,35(5):653-655.
- [7] 徐雪青.纳米 Fe_3O_4 颗粒表面高分子吸附改性及同药物和蛋白质的耦联[D].广东:中山大学,2005.
- [8] Hilger, Fruhaufk, et al. [J]. Acad Radiol, 2002, 9(2): 198-202.
- [9] Tao Ke, Dou Hongjing, Sun Kang. [J]. Collids and Surfaces, 2006, 206: 70-76.
- [10] Silvio Dutz, et al. [J]. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2007, 311: 51-54.
- [11] Xia Zefeng, Wang Guobin, et al. [J]. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2005, 293: 182-186.
- [12] Qu S C, Yang H B, et al. [J]. Colloid Interface Sci, 1999, 215: 190-192.

Preparation of Fe_3O_4 /dextran magnetic microsphere and its potential application in drugs deliver

JIANG Cui-feng¹, JIANG Wan-quan¹, HAO Ling-yun^{2,3}, GONG Xing-long², CAO Zhen¹, GU Rui²

(1.Department of Chemistry, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China; 2.Department of Mechanics and Mechanical Engineering, University of Science and Technology of China, CAS Key Laboratory of Mechanical Behavior and Design of Materials, Hefei 230027, China; 3.Fuyang Normal College, Fuyang 236032, China)

Abstract: An improved method of preparing magnetite-dextran microsphere is proposed. Several parameters were evaluated and the characteristics of the microspheres were investigated by XRD, TEM, FT-IR and TGA. The XRD results showed that the particles were indeed Fe_3O_4 . The transmission electron microscope images of the $\text{PSA}@\text{Fe}_3\text{O}_4$ exhibited that the nanoparticles with a diameter in the range of 30-100nm, the mean diameter is about 50nm. The resultant nanoparticles could be to have the capacity of encapsulation.

Key words: magnetite-dextran; microsphere; biocompatible