

文章编号: 1006-544X(2005)04-0543-05

磁性 β -环糊精聚合物微球的制备及表征

吕慧丹¹, 刘 峰^{1,2}

(1. 桂林工学院 材料与化学工程系, 广西 桂林 541004; 2. 湘潭大学 化学学院, 湖南 湘潭 411105)

摘要: 制备了可用作靶向药物载体的磁性 β -环糊精聚合物微球. 以环氧氯丙烷为交联剂, 使 β -环糊精包裹在 Fe_3O_4 表面上, 制得了磁性 β -环糊精聚合物微球. 用正交实验法确定磁性微球的最佳制备条件: 搅拌速度 500 r/min; OP 浓度, $w = 4\%$; β -CD 8 g; 环氧氯丙烷 35 mL. 最佳条件下磁性微球的粒径和 Fe_3O_4 含量(质量分数)分别为 1.62 μm 、72.3%, 磁响应性较强, 磁化率为 $8.56 \times 10^{-4} \text{ cm}^3/\text{g}$. 同时采用 TEM、IR、XRD 对磁性微球结构进行了表征.

关键词: β -环糊精; 磁性微球; 制备; 表征

中图分类号: TB333; O636.1

文献标识码: A

磁性高分子微球是将高分子物质与无机磁性物质结合起来的一种微球. 由于它具有磁性和表面可修饰性, 在靶向药物^[1]、固定化酶^[2]、细胞分离^[3]等方面有广泛的应用. β -环糊精是由 7 个葡萄糖分子以 α -1,4 糖苷键连接而成的环状低聚糖, 其非极性的疏水空腔可以范德华力、疏水作用和氢键等与分子间尺寸相匹配的许多疏水性客体分子或某些客体分子的疏水性基团形成稳定的超分子包结化合物^[4]. 由于 β -CD 聚合物保留了疏水性空腔, 故具有与 β -CD 同样的包结作用. 本文用交联法使 β -CD 包裹磁性物质形成聚合物磁性微球, 采用正交实验法确定了磁性聚合物微球制备条件, 并用 TEM、IR、DSC 等手段对磁性聚合物微球进行了表征.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

722 型可见分光光度计(上海精密仪器科技有限公司); THZ-82 恒温水浴振荡器(江苏省金坛市荣华仪器制造公司); PARAGON 500 红外光谱仪, KBr 压片(美国 PE 公司); 日立 H-600 透射电镜(日本日立公司), LS-POP(III) 激光粒度

仪(珠海 OMEC 公司); D8-ADVANCE X-射线衍射仪(德国布克公司); FD-FM-A 磁天平(上海复旦天欣科教仪器有限公司).

$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, NaOH, OP 乳化剂, β -CD, 环氧氯丙烷.

1.2 实验方法

1.2.1 β -环糊精聚合物磁性微球的制备^[5,6] 将 6 mL 0.5 mol/L Fe^{2+} 水溶液和 10 mL 0.5 mol/L 的 Fe^{3+} 水溶液混合均匀, 加入 60 mL 3 mol/L NaOH 水溶液, 反应 30 min, 然后加入 4% (质量分数, 下同) 的 OP 水溶液 50 mL, 继续反应 30 min, 得到分散均匀的磁流体. 磁流体静置后除去上层清液, 加入 20 mL 4% 的 OP 水溶液, 超声处理 30 min 后, 再用 4% 的 OP 水溶液稀释至 75 mL, 升温至 50°C. 在 50°C 下, 取 8 g β -CD 溶于 20 mL 20% (质量分数, 下同) 的 NaOH 水溶液, 然后将其与上述 75 mL 的磁流体混合均匀, 超声分散 10 min, 移入三颈烧瓶中, 50°C 水浴加热, 电动搅拌下, 滴加 35 mL 环氧氯丙烷, 反应 1 h. 反应结束后静置 3~4 h. 除去上层清液, 获得磁性微球, 过滤、洗涤、干燥, 备用.

1.2.2 磁性微球的结构表征 用透射电镜观察磁性微球的形貌和分散性, LS-POP(III) 激光粒度仪

测定磁性微球的平均粒径;红外光谱仪测定磁性微球结构中的特征基团;X-射线衍射仪分析 β -CD聚合物、 Fe_3O_4 及磁性微球表面结构.

1.2.3 磁性微球中 Fe_3O_4 含量的测定 用EDTA络合滴定法测定磁性微球中 Fe^{3+} 的含量^[7],并换算成 Fe_3O_4 百分含量(质量分数,下同).滴定方法:称取0.1 g磁性微球,加入浓硝酸10 mL,加热至无定型物后,蒸至试管内液体约1 mL,用蒸馏水定容至100 mL,取15 mL,调节pH至2,在50~60°C,以5-磺基水杨酸为指示剂,用0.019 78 mol/L的EDTA滴定 Fe^{3+} 的浓度.计算方法: $\text{Fe}_3\text{O}_4\% = [(c(\text{Fe}^{3+}) \times V(\text{Fe}^{3+}) \times c(\text{Fe}_3\text{O}_4)/0.1] \times 100\%$,代入有关数据变为 $\text{Fe}_3\text{O}_4 = (232 \times 0.019 78 \times \Delta V_{\text{EDTA}} / (0.1 \times 45)) \times 100\%$.

1.2.4 磁性微球磁响应性测定方法 取1 mL磁流体移入量筒中,稀释到10 mL,置于磁场中,记录磁性微球完全沉淀的时间,以沉降时间长短来表示其磁性大小.

1.2.5 磁化率的测定 用FD-FM-A磁天平测定磁性微球的磁化率.按下式计算:

$$x_M = 2(\Delta m_1 - \Delta m_2)ghM/\mu_0mH^2 + Mx_{\text{空}}/\rho.$$

式中: h —样品的实际高度; m —无外加磁场时的质量; Δm_1 —样品与空管的质量差; Δm_2 —空管的质量差; M —样品的摩尔质量; ρ —样品密度(装填密度); μ_0 —真空磁导率; $x_{\text{空}}$ —空气的体积磁化率.因样品体积很小,后一项常可忽略.

2 结果与讨论

2.1 聚合物磁性微球的形成

因 Fe_3O_4 磁性粒子表面有些羟基, β -CD的氧原子可与其形成氢键,从而使 β -CD到达 Fe_3O_4 磁性粒子表面,加入环氧氯丙烷后, β -CD就在磁性粒子表面交联聚合,包裹 Fe_3O_4 形成微球.交联反应式如图1所示(β -CD空腔小开口端有7个羟基,都有可能交联,以其中2个发生交联为例写出其反应式).

2.2 聚合物磁性微球最佳制备条件

经过大量的实验探索,发现制备时搅拌速度、OP、 β -CD、环氧氯丙烷的用量对磁性微球的性能影响极大.因此,本文以 Fe_3O_4 含量、磁响应性、微球平均粒径为指标,用 $L_9(3^4)$ 正交表安排实验^[8],按1.2.1的方法进行实验(表1).

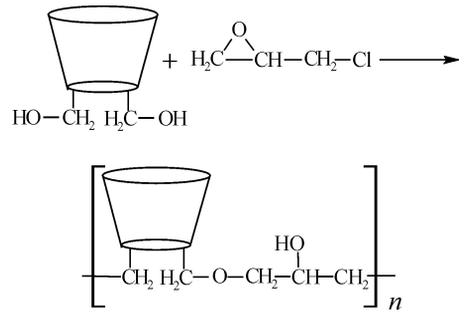


图1 交联反应

Fig. 1 Cross linking reaction

根据表1分别把指标1、指标2、指标3的较优水平按因素主次表示如下:

指标1: B1 D1 A3 C1/C3

指标2: A3 D1 B2 C2

指标3: B2 A3 D2 C3

综合考察3个指标,要求 Fe_3O_4 含量大、磁响应性强(耗时短则磁响应性强)、粒径小.从因素主次和指标-因素图(图2)知,因素A对指标1,2,3均以A3为最优,因素B对指标1和指标3是主要影响因子,但B2对指标2是再次影响因子,因此因素B选择B2为最佳,因素C对指标1,2,3均不起主要影响作用,故按多数原则选C3为最佳;因素D是指标1,2的次影响因子,且以D1为佳,D2是指标3的再次影响因子,故最佳为D1.综上所述,最佳条件组合为A3B2C3D1,

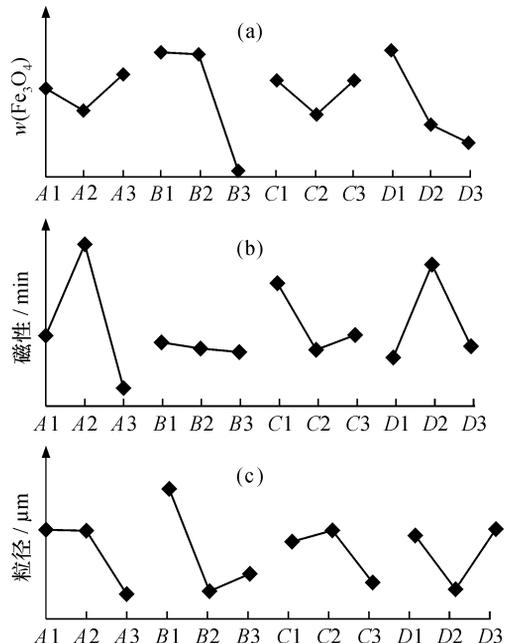


图2 指标-因素图

Fig. 2 Target-factor chart

表1 $L_9(3^4)$ 正交实验方案及结果
Table 1 Orthogonal experiments and results

序号	A	B	C	D	指标1 ($w(\text{Fe}_3\text{O}_4)/\%$)	指标2 (磁响应性/min)	指标3 (平均粒径/ μm)
1	700	5%	12	35	78.00	58	27.71
2	700	4%	10	30	70.85	67	4.96
3	700	3.3%	8	25	57.10	69	8.90
4	600	5%	10	25	63.25	74	30.13
5	600	4%	8	35	73.45	73	5.12
6	600	3.3%	12	30	60.65	169	5.94
7	500	5%	8	30	75.95	53	2.95
8	500	4%	12	25	69.85	37	2.49
9	500	3.3%	10	35	64.25	34	6.20
指标1	K_1	205.9	217.2	208.5	217.7		
	K_2	199.4	216.1	198.4	195.7		
	K_3	210.1	182.0	208.5	190.2		
	R	10.7	35.2	10.2	27.5		
较优水平	A3	B1	C1/C3	D1			
重要因素	B	D	A	C			
指标2	K_1	194	185	264	165		
	K_2	316	177	175	289		
	K_3	124	227	195	180		
	R	192	95	89	124		
较优水平	A3	B2	C2	D1			
重要因素	B	D	B	C			
指标3	K_1	41.6	60.8	36.1	39.0		
	K_2	41.2	13.0	41.3	13.9		
	K_3	11.6	21.0	17.0	42.0		
	R	29.9	47.8	24.3	28.1		
较优水平	A3	B2	C3	D2			
重要因素	B	A	D	C			

即搅拌速度最慢时为最优,这与理论不符.理论上讲,搅拌速度加快,传递到悬浮介质中去的能量增加,高分子溶液能够分散成更小的液滴,生成的微球粒径越小^[9],但搅拌速度快到一定程度,对粒径影响减少.本实验出现搅拌速度慢时为最优的原因,可能是搅拌速度起点定得太高,同时又受各因素交互效应的影响.OP浓度以 $w=4\%$ 为最佳.在磁流体的制备过程中加入一定量的OP表面活性剂,可增加磁流体的分散性和稳定性.OP通过聚氧乙烯基吸附在磁性胶体粒子表面,降低其表面自由能,阻止小磁粒子团聚,还能改善表面亲油性,从而使磁性胶体粒子稳定的分散于介质中,同时有利于 β -CD在磁性粒子表面交联聚合.但OP浓度不能过大,一旦超过临界浓度,反应体系的内部性质会发生突变^[10],OP就起不到表面活性剂的作用,胶体分散性和稳定性会变差.因此,OP浓度以适中的4%为最佳. β -CD用量逐渐减少,相对于固定量的磁流体而言,则是磁流体用量增加,这必然引起磁性微球中 Fe_3O_4 含量的增

加.因此, β -CD用量以8g为最佳,由于此时 Fe_3O_4 含量已较大(重现性实验结果 $\text{Fe}_3\text{O}_4=72.3\%$),故不宜再减少 β -CD用量.环氧氯丙烷的主要作用是使 β -CD交联聚合,当环氧氯丙烷用量为35mL、 β -CD为8g时,它们的用量比最大,更易生成交联 β -CD聚合物,对包裹 Fe_3O_4 更有利.因此,环氧氯丙烷为35mL时最佳.综上所述,磁性微球的最佳制备条件为:搅拌速度 $500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,OP浓度4%, β -CD 8g,环氧氯丙烷35mL.

2.2 重现性实验

在2.1所述最佳条件下做3组实验(表2).结果表明,各指标的实验值较稳定,说明重现性较好.其中,磁化率值处于 $10^{-5}\sim 10^{-3}\text{ cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$

表2 重现性实验

样号	$w(\text{Fe}_3\text{O}_4)/\%$	磁性大小/ min	平均粒径/ μm	磁化率/ ($\text{cm}^3\cdot\text{g}^{-1}$)
1	73	59	2.96	8.56×10^{-4}
2	71.5	65	3.37	8.32×10^{-4}
3	72.4	60	3.20	9.16×10^{-4}
均值	72.3	61.3	3.18	8.56×10^{-4}

之间,说明该磁性微球为顺磁性材料.

2.3 结构的表征

2.3.1 磁性微球的形貌 磁性微球的透射电镜照片如图3所示,复合粒子形状接近球形,分散性较好.图4表明,粒子的粒径较均匀,大部分粒子粒径在2~4 μm,平均3.20 μm.

2.3.2 磁性微球 IR 分析 图5的IR谱线中,谱线(a)在3447 cm⁻¹处有一强而宽的吸收峰,是O—H伸缩振动吸收峰,979.9 cm⁻¹处是C—O伸缩振动吸收峰;谱线(b)中587.0 cm⁻¹是Fe₃O₄特征吸收峰,3419.9是吸附的水峰;谱线(c)强而宽的O—H伸缩振动吸收峰移至3389 cm⁻¹,说明保留了β-CD疏水空腔,同时在1042.6 cm⁻¹、596.2 cm⁻¹分别出现C—O—C醚键中C—O伸缩振动吸收峰和Fe₃O₄的特征吸收峰,说明在Fe₃O₄表面成功包裹了β-CD交联聚合物.

2.3.3 磁性微球的X射线衍射分析 图6中β-环糊精聚合物的主要衍射峰有31.8°,46.5°,57.0°,66.7°和75.0°,而Fe₃O₄的特征峰是30°,35°,42.5°,62.5°.磁性β-环糊精聚合物微球谱图(见图7a)在2θ为28.5°,35.5°,44.8°,

49.9°,57.0°,62.5°和66.7°等处出现一些主要的衍射峰.将图7a分别与图7b和图6比较发现,磁性β-环糊精聚合物微球谱线既包含Fe₃O₄的特征衍射峰,又有β-环糊精聚合物的主要衍射峰,但有一定位移和重合.Fe₃O₄的特征衍射峰在图7a出现在28.5°,35.5°,44.8°和62.5°处(有位移);β-环糊精聚合物的衍射峰31.5°与Fe₃O₄的35°衍射峰重合出现在35.5°处,而其衍射峰46.5°移至49.9°.以上分析说明Fe₃O₄和β-环糊精聚合物已经结合在一起,形成具有新的晶体结构(可

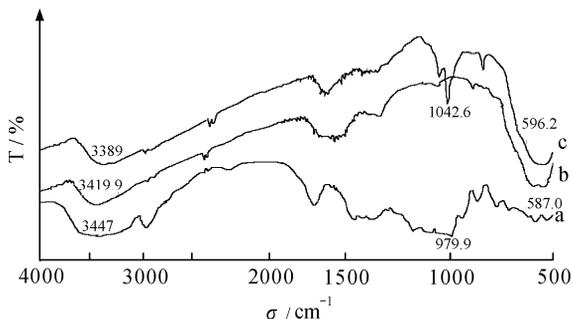


图5 β-CD(a)、Fe₃O₄(b)及磁性微球(c)的IR图谱
Fig.5 IR spectrum of β-CD (a)、Fe₃O₄ (b) and magnetic microspheres (c)

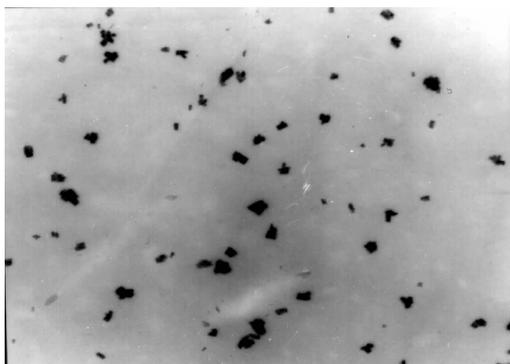


图3 磁性聚合物微球的TEM照片(×10⁴)

Fig.3 Transmission electron microscope of magnetic microspheres

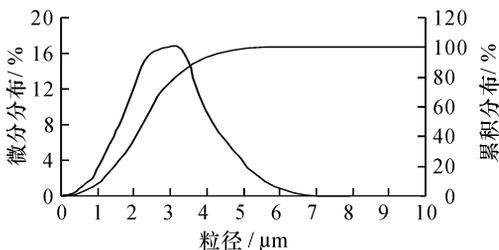


图4 磁性聚合物微球粒度分布

Fig.4 Diameter distributing of magnetic microspheres

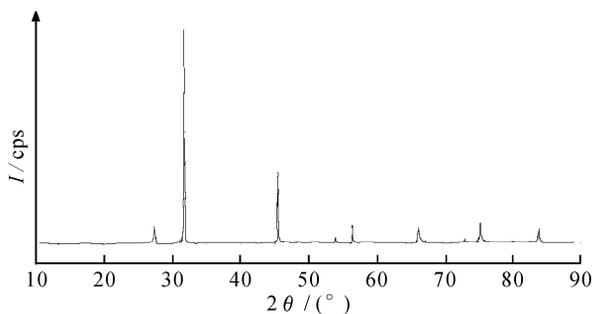


图6 β-环糊精聚合物的粉末X射线衍射图

Fig.6 XRD patterns of Poly (β-CD)

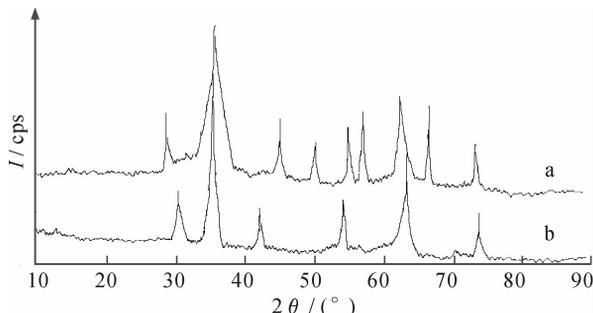


图7 Fe₃O₄(a)和β-环糊精聚合物磁性微球(b)的粉末X射线衍射图

Fig.7 XRD patterns of Fe₃O₄ (a) and magnetic Poly (β-CD) microspheres (b)

能是壳核结构)的磁性 β -环糊精聚合物微球。

3 结论

制备了 β -环糊精聚合物磁性微球, 确定了磁性微球的最佳制备条件, 并采用TEM、IR、XRD等手段对其进行了表征。磁性微球中 Fe_3O_4 含量达70%以上, 磁化率为 $8.56 \times 10^{-4} \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$, 磁响应性较强, 粒径较小(平均粒径为 $3.2 \mu\text{m}$)。 β -环糊精聚合物磁性微球表面存在疏水空腔, 可与一些水溶性差的药物形成包结物, 使药物具有缓释性, 从而提高药效; 同时该磁性微球有较强的磁性, 在外磁场下可定向移动, 因此, 它可用作靶向药物的载体。

参考文献

[1] Sussan Ghassabian, Turaj Ehtezazi. Dexamethasone - loaded magnetic albumin microspheres: preparation and in vitro release [J]. International Journal of Pharmaceutics, 1996, 130: 49 - 55.

[2] Sinan Akgöl, Yasemin Kacar. Hydrolysis of sucrose by invertase immobilized onto novel magnetic polyvinylalcohol microspheres [J]. Food Chemistry, 2001, 74: 281 - 288.

[3] Jhunu Chatterjee, Yousef Haik. Modification and characterization of polystyrene-based magnetic microspheres and comparison with albumin-based magnetic microspheres [J]. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2001, 225: 21 - 29.

[4] Pornthep Sompornpisut, Nutsima Deechalao, Jitraporn Vongvivut. An inclusion complex of β -cyclodextrin-L-phenylalanine: HNMR and decular decking studies [J]. Science Asia, 2002, 28: 263 - 270.

[5] 郑瑛, 项生昌, 柯培玲, 等. β -环糊精交联聚合物的合成及其在水处理中的应用 [J]. 合成化学, 2001, 9 (6): 514 - 516.

[6] 丁明, 孙虹. Fe_3O_4 /壳聚糖磁性微球的制备及特性 [J]. 磁性材料及器件, 2001, 32 (6): 1 - 3.

[7] 扬州大学分析教研室. 分析化学手册 (第二分册) [M]. 北京: 化学工业出版社, 1980: 616 - 619.

[8] 何为, 陈际达. 优化试验设计法及其在化学中的应用 [M]. 成都: 电子科技大学出版社, 1994, : 66 - 72.

[9] Mir Baki Denkbaz, Ebru Kilisay, Cengiz Birlikseven, *et al.* Magnetic chitosan microspheres: preparation and characterization [J]. Reactive & Functional Polymers, 2002, (5): 225 - 232.

[10] 沈钟, 王果庭. 胶体与表面化学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1997: 317 - 351.

Preparation and Characterization of Magnetic β -cyclodextrin Polymer Microspheres

LV Hui-dan¹, LIU Zheng^{1,2}

(1. Department of Materials and Chemistry Engineering, Guilin University of Technology, Guilin 541004, China; 2. The College of Chemistry, Xiangtan University, Xiangtan 411105, China)

Abstract: Magnetic β -cyclodextrin polymer microspheres are prepared by crosslinking epichlorohydrin. The optimal conditions are studied by orthogonal experiments. Under the optimal conditions (500 r/min⁻¹ stirring speed, 4% OP solution, 8 g β -cyclodextrin, 35 ml epichlorohydrin), the results show that magnetic responsibility is reasonable: susceptibility $8.56 \times 10^{-4} \text{ cm}^3/\text{g}$, Fe_3O_4 72.3%, and diameter $3.2 \mu\text{m}$. Additionally, the magnetic microspheres were characterized by TEM, IR and XRD.

Key words: β -cyclodextrin; magnetic microspheres; preparation; characterization