复合材料学报 Acta Materiae Compositae Sinica
第28卷 第6期 12月 2011年
Vol. 28 No. 6 Decenber 2011

文章编号：1000-3851(2011)06-0104-05

$ZnFe_2O_4$-羧甲基壳聚糖磁性复合微球的制备及性能

于敏娜，魏长平*，刘 颖
（长春理工大学 化学与环境工程学院，长春 130022）

摘 要： 采用溶胶-凝胶法制备出 $ZnFe_2O_4$ 磁性纳米粒子。以水作溶剂对壳聚糖进行改性，得到羧甲基化壳聚糖(CMC)。在交联剂的作用下，用 CMC 包覆 $ZnFe_2O_4$ 制备出 $ZnFe_2O_4$-CMC 磁性复合微球，并固载药物阿司匹林。经过 XRD、IR、SEM、TEM、VSM、UV 等手段对材料进行表征和性能研究。结果表明，磁性复合微球成球性好，平均直径为 1～5 μm，饱和磁化强度为 10.99 emu/g，24 h 内药物释放率为 76.82%，载药率为0.801 g/g，包封率为 78.3%。复合微球性能优良，可作为一种新型的药物载体。

关键词： 铁酸锌；羧甲基壳聚糖(CMC)；阿司匹林(Asp)；磁性复合微球
中图分类号： TB333；V257；O614 **文献标志码：** A

Preparation and drug loading property of magnetic $ZnFe_2O_4$ - carboxymethyl chitosan composite microspheres

YU Minna，WEI Changping*，LIU Ying
(School of Chemistry and Environmental Engineering，Changchun University of Science and Technology，Changchun 130022，China)

Abstract： The magnetic $ZnFe_2O_4$ nanoparticles were prepared by sol - gel method，and the carboxymethyl chitosan (CMC) was obtained by modification of chitosan with water as the solvent. The $ZnFe_2O_4$ coated magnetic $ZnFe_2O_4$-CMC composite microspheres were prepared with the crosslinker，in which the aspirin has been loaded. The materials were characterized by XRD，IR，SEM，TEM，VSM，UV，et al. The results show that the magnetic composite microspheres are well - shaped with the average diameter being about 1 ～ 5 μm，the saturation magnetization being 10.99 emu/g，the dose of releasing drug being 76.82% in 24 h，the loading rate being 0.801 g/g and the enveloping rate being 78.3%. The performance of material is excellent，which may be used as a novel drug carrier.

Keywords： $ZnFe_2O_4$；carboxymethyl chitosan(CMC)；aspirin(Asp)；magnetic composite microsphere

在人类材料发展史上，磁性材料领域曾长期为含铁族或稀土金属元素的合金和氧化物等无机材料所独占，但因其比重大、脆硬、加工成型困难，使之在一些特殊场合下的使用受限。功能有机高分子物质柔韧质轻、加工性能优越、分子结构变化多端，具有无机材料无法取代的特性，因此将无机磁性材料与高分子复合制成磁性高分子复合材料是近几年发展起来的一种新型材料，是现代科学技术领域的重要基础材料之一[1-2]。磁性复合微球是将磁性粒子分散、包裹于高分子材料中或者被包在高分子材料表面形成的具有特殊功能团的微球。这种磁性微球具有两个显著特点：(1)具有较好的超顺磁性，能被外加磁场吸引，但在撤消外加磁场时又能够很好的分散；(2)具有高分子粒子的特性，可以对其表面进行化学修饰从而赋予其表面多种具有生物活性的官能团(如—OH、—COOH、—NH_2 等)。磁性微球在生物医学、生物工程等领域有巨大的应用前景和潜力，尤其是药物磁性微球在肿瘤上的应用[3-6]。药物磁性微球利用 Fe_3O_4 和 γ-Fe_2O_3 的顺磁性，包覆药物之后在外加磁场的作用下，把药物

收到初稿日期： 2010-10-04；**收到修改稿日期：** 2011-05-20；**网络出版时间：** 2011-07-20 13:40:45
网络出版地址： www.cnki.net/kcms/detail/11.1801.TB.20110720.1340.014.html
DOI： CNKI:11-1801/TB.20110720.1340.014
通讯作者： 魏长平，博士，教授，博士生导师，从事生物高分子功能材料研究 E-mail：changpingwei@yahoo.com.cn

磁性微球引导到病患处，达到靶向给药或把 Fe_3O_4 磁粒子定位于病患处，然后用交变磁场进行加热，用以杀灭癌细胞[7-12]。本文作者利用生物相容性好、易降解的羧甲基壳聚糖(CMC)包覆另一种具有磁性的铁氧体 $ZnFe_2O_4$，制成一种新型的磁性药物载体，并考察了它的载药和释药性能。

1 试 验

1.1 样品的制备

1.1.1 $ZnFe_2O_4$ 纳米粒子的制备

按化学计量称取硝酸锌和硝酸铁溶于一定量的蒸馏水中，然后分批加入适量的柠檬酸。在 50 ℃缓慢磁力搅拌加热，当得到红棕色透明溶液后，加入一定量的乙二醇。继续升温至 70 ℃蒸发溶剂得到具有一定黏度和流动性的透明溶液。然后在 120 ℃下干燥得到蓬松的干凝胶，将此干凝胶在高温下进行煅烧得到 $ZnFe_2O_4$ 纳米粒子。

1.1.2 CMC 的制备

称取 4 g 壳聚糖分散到一定量的水中，在 NaOH 溶液中进行碱化，搅拌并分多次加入一氯乙酸 20 g，在 90 ℃的水浴锅中进行反应，不断滴加碱液以保持反应体系的 pH 值为 8～9，反应 5 h 后，冷却至室温，用冰醋酸调节反应体系的 pH 值至中性，离心分离，取上层清液加入约 2 倍体积的无水乙醇，有大量沉淀析出，抽滤，并用无水乙醇反复洗涤，60 ℃真空干燥，得到 CMC。

1.1.3 $ZnFe_2O_4$-CMC 磁性复合微球的制备

将 2 g CMC 加入到 80 mL 蒸馏水中，搅拌至完全溶解，再加入 1 g $ZnFe_2O_4$ 纳米粒子，超声分散 15 min，使其分散均匀，缓慢加入至 300 mL 液体石蜡和 100 mL Span-80 的混合溶液中。常温下充分搅拌 0.5 h 后加入配制好的 7%的戊二醛溶液。在 50 ℃的水浴中反应 1 h 后，用1 mol/L NaOH 溶液将其 pH 值调至 9～10。继续升温至 70 ℃反应 2 h，得到的产物依次用丙酮、石油醚、无水乙醇洗涤，用磁铁分离，并在 60 ℃下真空干燥，得到 $ZnFe_2O_4$-CMC 磁性复合微球。

1.1.4 阿司匹林(Asp)载药微球的制备

称取已制备的 $ZnFe_2O_4$-CMC 磁性复合微球 1 g，用 100 mL 蒸馏水搅拌溶解(A 液)。取 1 g 阿司匹林用 50 mL 无水乙醇搅拌溶解(B 液)。将 A、B 两液混合并搅拌均匀，同时缓慢滴加20 mL 25%(体积分数)的戊二醛水溶液。常温下搅拌 12 h 后，离心，将固体洗涤，干燥，得到载药的磁性复合微球 0.63 g。

1.2 阿司匹林标准曲线的绘制

精确称量阿司匹林 50 mg 溶于 0.1 mol/L 的 HCl 溶液中，定容到 50 mL 的容量瓶中，并分别取 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 mL 至 50 mL 的容量瓶中，用 0.1 mol/L 的 HCl 溶液定容。以 0.1 mol/L 的 HCl 溶液为空白溶液，在 276 nm 处测其吸光度，以吸光度为纵坐标，浓度为横坐标，绘制标准曲线，得到回归方程，如图 1 所示。

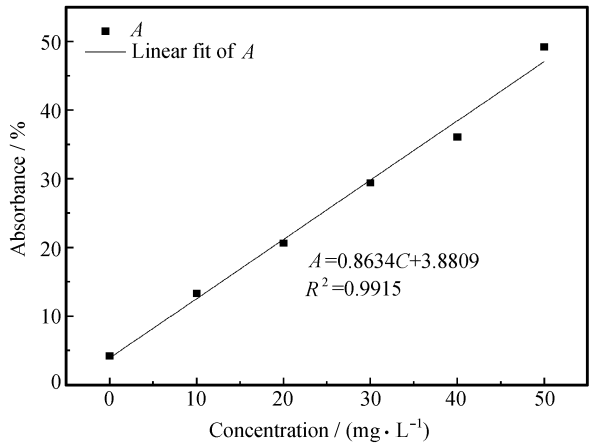

图 1 Asp 标准曲线及回归方程

Fig. 1 Standard curve and regression equation of Asp

1.3 微球的载药率和包封率测定

取 50 mg 载药微球于锥形瓶中并加入 0.1 mol/L的 HCl 溶液 50 mL，密封搅拌 24 h，离心取上层清液 5 mL，并用 0.1 mol/L 的 HCl 定容至 50 mL 容量瓶中，在 276 nm 处测定吸光度，通过标准曲线求出浓度，按以下公式计算：

载药率＝(微球载药质量/微球总质量)×100%

包封率＝(微球载药质量/投入的总药质量)×100%

1.4 体外释放实验

称取 50 mg 载药微球用 0.1 mol/L 的 HCl 定容至 50 mL 容量瓶中，密封于 37 ℃的恒温振荡箱里，在 4、8、12、16、20、24 h 定时取出 5 mL 并及时补充 5 mL 0.1 mol/L 的 HCl，在 276 nm 处测定样品的吸光度，按标准曲线计算浓度。

1.5 样品的结构与性能表征

日本 D/MAX-RB 型转靶 X 射线衍射仪，Cu K_α射线 λ=0.15418 nm，样品的 XRD 扫描范围为 20°～80°(2θ)，步长为 0.06°。采用日本 SHMADZU 公司生产的 FTIR-8400S 型傅里叶红

外光谱仪进行样品的 FTIR 分析，采用 KBr 压片法，波数范围为 4000～400 cm^{-1}。利用 JXA－840 型扫描显微镜((电压为 10 kV)和 JEM－2000EX 日本透射电子显微镜(电子加速电压为60～100 kV)观察样品的形貌。利用振动样品磁强计 M7310 测量样品的磁性能(室温下，场强＋6000～－6000 Oe)。采用 751 G 紫外可见分光光度计测定样品的吸光度(工作电压 220 V/110 VAC，50～60 Hz)。

2　结果与讨论

2.1　样品的物相分析(XRD)

图 2 为样品的 XRD 图谱，其中曲线 a 和 b 分别为铁酸锌的干凝胶煅烧 450 ℃和 650 ℃的产物。对照铁酸锌的标准 PDF(22－1012)卡片，衍射峰与标准卡片符合的很好，没有发现原始氧化物及其他杂质相，说明成功的制备出纯的铁酸锌。450 ℃下煅烧的产物的衍射峰强度较弱并且宽化，650 ℃下煅烧的产物的衍射峰强而尖锐。这是因为随温度升高铁酸锌晶形趋于完整，晶粒变大，而产物的相结构未发生变化，经过 450 ℃、650 ℃煅烧产物的平均晶粒尺寸经 Scherrer 公式计算分别为16.2 nm和25.1 nm。壳聚糖分子在 $2\theta=10°$、20°左右处有与结晶有关的强衍射峰。而 CMC 的 XRD 曲线(曲线 c)上的结晶衍射峰的几乎消失，这说明壳聚糖在羧甲基取代后，结晶性明显降低，因此，羧甲基极性亲水基团的引入，使分子结构的距离增加，破坏了壳聚糖的结晶状态，结晶性能明显降低。这也是 CMC 的水溶性大大提高的原因。图中曲线 d 为

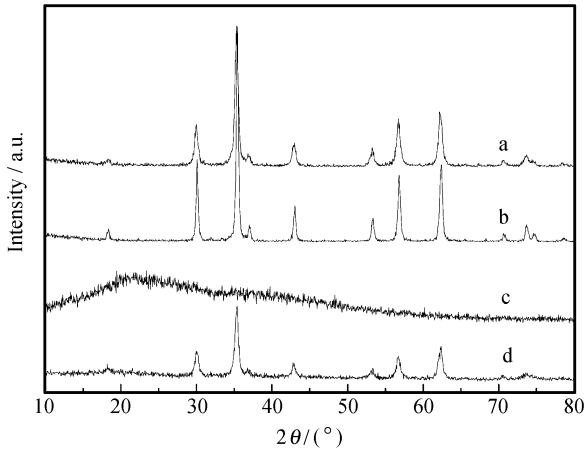

图 2　样品的 XRD 图谱 (a：450 ℃ $ZnFe_2O_4$；b：650 ℃ $ZnFe_2O_4$；c：CMC；d：$ZnFe_2O_4$－CMC)

Fig. 2　XRD patterns of samples (a：450 ℃ $ZnFe_2O_4$；b：650 ℃ $ZnFe_2O_4$；c：CMC；d：$ZnFe_2O_4$－CMC)

CMC 包覆 $ZnFe_2O_4$ 后的 XRD 图谱，其主要衍射峰的位置与 $ZnFe_2O_4$ 的衍射峰位置完全一致，只是谱峰略变宽，峰强度明显减弱，这说明 $ZnFe_2O_4$ 被包覆 CMC 后并没有显著改变其晶体结构。

2.2　样品的红外光谱(IR)分析

图 3 为各样品的红外图谱。可见，550 cm^{-1}处是 $ZnFe_2O_4$ 纳米粒子 Zn—O 的特征峰(曲线 b)，CMC 的红外光谱图(曲线 a)中 1607、1410 cm^{-1}处出现的 CMC 的特征峰分别是羧基的C═O伸缩振动峰和 N—H 变形振动峰。而在 $ZnFe_2O_4$－CMC 磁性复合微球的红外图谱(曲线 c)，其位置发生了

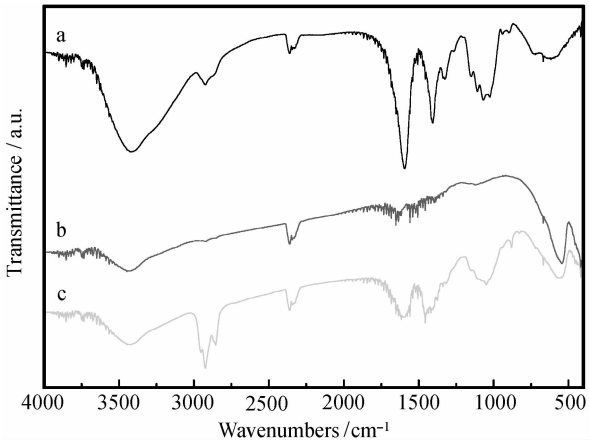

图 3　样品的 IR 谱图 (a：CMC；b：$ZnFe_2O_4$；c：$ZnFe_2O_4$－CMC)

Fig. 3　IR patterns of samples(a：CMC；b：$ZnFe_2O_4$；c：$ZnFe_2O_4$－CMC)

轻微的变化，如 1607 cm^{-1}处的 C═O 伸缩振动峰移至 1613 cm^{-1}，1410 cm^{-1}处的 N—H 变形振动向高频处移至 1459 cm^{-1}，在 550 cm^{-1}处也出现了 Zn—O 的特征峰，这些都说明了 CMC 与 $ZnFe_2O_4$ 纳米粒子发生了化学吸附，形成了$ZnFe_2O_4$-CMC 磁性复合微球。

2.3　样品的微观形貌分析

图 4(a)是 450 ℃下煅烧的 $ZnFe_2O_4$ 样品的扫描电镜图。可以看出，纳米粒子大小均匀，分散性好，粒子近似为球形，粒径处于 30～100 nm，但有少数较大的颗粒存在一定的团聚现象，这可能是由于制备的 $ZnFe_2O_4$ 纳米粒子具有一定的磁性，或者是由于粒子太小，粒子间的距离极短，粒子间的范德华力远远大于粒子自身的重力，从而引起粒子的团聚，使得部分晶粒之间产生一定的吸引力。图4(b)是 $ZnFe_2O_4$－CMC 磁性复合微球的扫描电镜图，经过 CMC 包覆后粒径达到了 1～5 μm，并且具

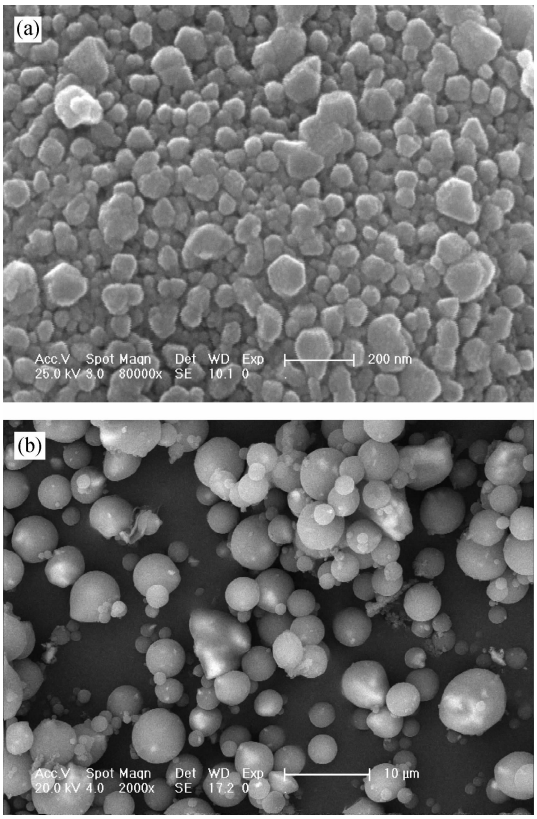

图 4　样品的 SEM 图((a)：450 ℃ $ZnFe_2O_4$；(b)：$ZnFe_2O_4$-CMC)

Fig. 4　SEM images of samples ((a)：450 ℃ $ZnFe_2O_4$；(b)：$ZnFe_2O_4$-CMC)

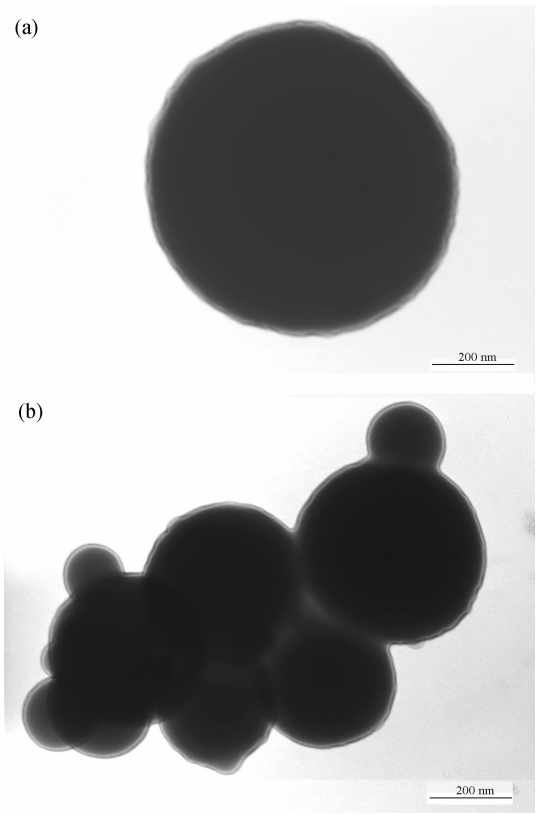

图 5　磁性 $ZnFe_2O_4$-CMC 复合微球的 TEM 图

Fig. 5　TEM images of magnetic $ZnFe_2O_4$-CMC composite microspheres

有较好的球形结构，微球表面较平滑。图 5 是磁性复合微球的透射电镜图片，可以清楚地看出核-壳结构，说明制备出了形貌较好的磁性复合微球。

2.4　样品的磁性能测定

图 6 是 $ZnFe_2O_4$ 纳米粒子和磁性复合微球的磁滞回线。测试结果表明：样品 $ZnFe_2O_4$ 纳米粒子(图 6(a))的矫顽力很小，表现为超顺磁性，其饱和磁化强度为 32.77 emu/g，而磁性微球的饱和磁化强度为 10.99 emu/g，表明 $ZnFe_2O_4$ 经 CMC 包覆后(图 6(b))磁性减弱，但磁性微球仍然呈超顺磁性。这一性能对于磁性复合微球在生物医学领域中的应用非常重要，可在磁场环境下指导磁性微球实现迅速富集、定位，更适合应用在磁性药物载体上。

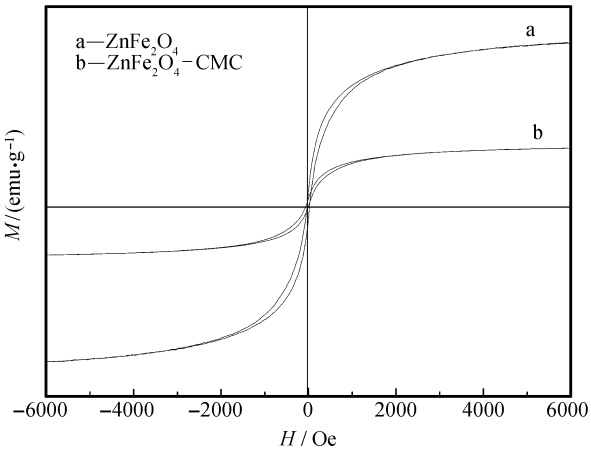

图 6　$ZnFe_2O_4$ 和 $ZnFe_2O_4$-CMC 的磁滞回线

Fig. 6　Magnetic hysteresis loop curves of $ZnFe_2O_4$ and $ZnFe_2O_4$-CMC

2.5　载药微球的载药率和包封率

采用 1.3 中的方法计算得到 Asp-$ZnFe_2O_4$-CMC 磁性复合微球中阿司匹林的含量为 0.801 g/g，包封率为 78.3%。从测试和计算结果看，该载药微球的载药率和包封率均较高，说明采用此方法制备的微球具有理想的载药性能。

2.6　载药微球的体外释药性能

表 1 为 Asp-$ZnFe_2O_4$-CMC 磁性复合微球的吸光度、浓度、释放百分数与时间的关系。可见在前 4 h 内释药量为 17.16%，8 h 内释放量为 31.93%。这是由载药微球表面吸附药物的溶解及扩散形成药物的快速释放所致，而其它的药物进入

微球后，在溶剂作用下溶解，经过 CMC 包覆材料的空隙再扩散到介质中，使药物均匀缓慢地释放，24 h 内释药量为 76.82%，这说明制备的 $ZnFe_2O_4$-CMC 磁性复合微球具有较好的缓释性。

表 1　Asp－$ZnFe_2O_4$－CMC 磁性复合微球的吸光度、浓度、释放百分数与时间的关系

Table 1　Relationship of the absorbance, concentration and release percentage with the time for the magnetic Asp－$ZnFe_2O_4$－CMC composite microspheres

Time/h	Absorbance	Concentration/ ($mg \cdot L^{-1}$)	Release percentage/%
4	0.079	3.432	17.16
8	0.105	6.386	31.93
12	0.116	7.636	38.18
16	0.137	10.023	50.15
20	0.158	12.409	62.05
24	0.184	15.364	76.82

3　结　论

（1）以水为溶剂对壳聚糖进行改性得到羧甲基壳聚糖（CMC），采用溶胶-凝胶法制备出纯相的 $ZnFe_2O_4$ 纳米粒子。

（2）将 CMC 包覆在 $ZnFe_2O_4$ 纳米粒子表面，成功制备出 $ZnFe_2O_4$-CMC 磁性复合微球，其成球性好，分散均匀，平均粒径为 1～5 μm，饱和磁化强度为 10.99 emu/g，具有超顺磁性。

（3）将 $ZnFe_2O_4$-CMC 复合微球固载阿司匹林，载药量为0.801 g/g，包封率为 78.3%，24 h 内释药量为76.82%。次微球具有良好的缓释性能，可作为一种新型的药物载体。

参考文献：

[1] 李　玲，向　航. 功能材料与纳米材料［M］. 北京：化学工业出版社，2002.

[2] 张小川，王德平，姚爱华. 溶胶凝胶法制备锰锌铁氧体粉体的工艺优化与分析［J］. 硅酸盐通报，2008，27(5)：937；%99%99941.
Zhang Xiaochuan, Wang Deping, Yao Aihua. Optimization on preparation process of Mn_2Zn ferrite powder by sol-gel method［J］. Bulletin of the Chinese Ceramic Society, 2008, 27(5): 937-941.

[3] Kroell M, Pridoehl M, Zimmermann G, et al. Magnetic and rheological charaeterization of novel ferrofluids［J］. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2005, 289(4): 21-24.

[4] Marcela G, Kannan M K. Synthesis of magnetoliposomes with monodisperse iron oxide nanocrystal cores for hyperthermia［J］. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2005, 293(5): 265-270.

[5] Chen R N, Wang G M, Chen C H, et al. Development of N, O-(carboxymethyl) chitosan/collagen matrixes as a wound dressing［J］. Biomacromolecules, 2006, 7(4): 1058-1064.

[6] Jiang W, Yang H C, Yang S Y. Preparation and properties of superparamagnrtic nanoparticles with narrow size distribution and biocompatible［J］. J Magn Magn Mater, 2004, 283(2): 210-214.

[7] Li Z, Chen H, Bao H, et al. One-pot reaction to synthesis water-soluble magnetite nanocrystals［J］. Chem Mater, 2004, 16(7): 1391-1393.

[8] Hong R Y, Pan T T, Han Y P, et al. Magnetic field synthesis of Fe_3O_4 nanoparticles used as a precursor of ferrofluids［J］. J Magn Magn Mater, 2007, 310: 37-47.

[9] 吴　颉，王　君，景晓燕，等. 磁性高分子微球的制备及应用［J］. 化工新型材料，2002，30(8)：23-26.
Wu Jie, Wang Jun, Jing Xiaoyan, et al. The preparation and utilization of magnetic microspheres［J］. New Chemical Mateials, 2002, 30(8): 23-26.

[10] 黄小龙，张黎明. 壳聚糖基载药纳米微粒制备研究进展［J］. 功能高分子学报，2003，16(4)：593-598.
Huang Xiaolong, Zhang Liming. Research progress in the preparation of drug-loaded nanoparticles derived from chitosan［J］. Journal of Functional Polymers, 2003, 16(4): 593-598.

[11] 罗志敏，马秀玲，陈　盛，等. 磁性壳聚糖-聚丙烯酸微球的制备及表征［J］. 化学通报，2005，68(7)：551-554.
Luo Zhimin, Ma Xiuling, Chen Sheng, et al. Synthesis and characteristic of magnetic chitosan－poly(acrylic acid) microspheres［J］. Chemistry Online, 2005, 68(7): 551-554.

[12] 靳艳巧，李　曦，张超灿. 微悬浮聚合法制备聚苯乙烯磁性微球的研究［J］. 高分子材料科学和工程，2006，22(6)，87-94.
Jin Yanqiao, Li Xi, Zhang Chaocan. Preparation and characterization of polystyrene magnetic microspheres via microsuspention polymerization technique［J］. Polymer Materials Science and Engineering, 2006, 22(6): 87-94.