

科技进展

《Advances in Science & Technology》

沉淀聚合法制备壳聚糖磁性微球

李培 朱爱梅 刘庆林

(厦门大学化学化工学院化学工程与生物工程系, 福建 厦门 361005)

摘要 用共沉淀法制备 Fe_3O_4 磁性纳米粒子, 并对其用油酸进行表面改性, 继而采用沉淀聚合法制备壳聚糖磁性微球。考察了沉淀剂浓度、乳化剂种类、 Fe_3O_4 的改性等条件对制备微球的影响。应用扫描电镜、红外谱图、接触角仪、粒径分析仪及磁铁吸附对壳聚糖磁性微球的形态与特性进行了表征。研究表明, 在适宜的沉淀剂浓度、复合乳化剂、 Fe_3O_4 经油酸改性等条件下, 可以制得平均粒径为 150 nm、单分散性好且磁性明显的壳聚糖磁性微球。

关键词 四氧化三铁 壳聚糖 沉淀聚合

Preparation of Chitosan Magnetic Microspheres

Li Pei Zhu Aimei Liu Qinglin

(Department of Chemical and Biochemical Engineering, College of Chemistry and
Chemical Engineering, Xiamen University, Fujian Xiamen 361005)

Abstract The Fe_3O_4 nanoparticles were prepared by co-precipitation method and modified by oleic acid. Chitosan magnetic microspheres were then prepared by precipitation polymerization method. The results demonstrated that the concentration of the precipitant, the type of emulsion and the modification of the iron oxide were the most effective parameters for the preparation of the microspheres. The SEM, IR and DLS results indicated that the diameter of the microspheres was about 150 nm and the microspheres were uniformly distributed. The magnetic test showed the microspheres were magnetic sensitive.

Keywords Fe_3O_4 nanoparticle chitosan precipitation polymerization

磁性高分子微球是指通过适当的方法将高分子材料与磁性粒子结合起来, 使其同时具有磁响应性和高分子特殊性能的微球, 其中 Fe_3O_4 作为一种具有超顺磁性的磁性材料被广泛研究, 其磁性高分子微球在药物释控^[1], 磁性热疗^[2], 分离工程^[3]等领域显示出广阔的应用前景。壳聚糖 (CS) 是一种生物可降解的天然高分子化合物, 其分子内的 $-\text{OH}$ 和 $-\text{NH}_2$ 活性基团可以与多种有机物发生化学反应^[4], 是一种制

备磁性高分子微球的优良材料。

目前, 采用共混包埋法和单体聚合法制备壳聚糖磁性微球已见报道^[5,6], 多采用戊二醛作为交联剂, 但戊二醛具有一定的毒性, 对其药物释控的应用造成一些限制。本文首先用共沉淀法制备了改性 Fe_3O_4 微球, 然后采用沉淀聚合法制备了磁性壳聚糖微球。使用该方法无需使用有机溶剂, 而且反应条件温和, 反应迅速。通过控制制备条件得到了粒径均匀的分

收稿日期: 2008-03-28

基金项目: 国家自然科学基金 (50573063); 教育部新世纪优秀人才计划项目; 高等学校博士点专项基金 (2005038401); 厦门大学人才基金 (0000X071C1)

作者简介: 李培 (1983-), 女, 硕士生; 刘庆林 (1965-), 男, 博士, 教授, 博导, 研究方向为化工过程的传质与分离 Email: qliliu@xmu.edu.cn

散性良好的壳聚糖磁性微球。

1 实验方法

1.1 实验试剂与仪器

壳聚糖(脱乙酰度 90%, 相对分子质量 20 万, 浙江玉环生物化学有限公司); 超纯水(厦门大学微机电所); 油酸、司盘 80、吐温 80、三氯化铁、四水合氯化铁等均为分析纯。

红外谱仪(FT-R, 740SX, 美国 Nicolet 公司); 扫描电子显微镜(SEM, Leo1530, 德国 Oxford 公司); 粒径分析仪(DLS, Zeta3600, 英国 Malvern 公司); 接触角仪(SL200B, 上海梭伦信息科技有限公司)。

1.2 改性 Fe_3O_4 纳米粒子的制备

Fe_3O_4 采用共沉淀法制备^[7], 依据的原理为:

$$\text{Fe}^{2+} + 2\text{Fe}^{3+} + 8\text{OH}^- = \text{Fe}_3\text{O}_4 + 4\text{H}_2\text{O}$$
 具体操作步骤如下: 称取一定量的 FeCl_3 与 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 配制成溶液(质量比为 2:3), 在氮气保护下置于 60℃ 水浴槽中搅拌, 缓慢滴加氨水溶液至弱碱性, 反应 1 h 后加入油酸进行改性, 反应 3 h 后停止。磁铁分离后离心分离得沉淀, 将沉淀用超纯水及乙醇洗涤, 冷冻干燥后得到改性 Fe_3O_4 微粒。

1.3 壳聚糖磁性微球的制备

将适量的改性 Fe_3O_4 纳米粒子和用乙酸(体积分数 2%) 溶解的壳聚糖溶液加入 250 mL 三口烧瓶中, 超声分散, 并将烧瓶放置于 40℃ 的恒温水浴中, 在氮气保护下搅拌。加入适量乳化剂司盘 80 和吐温 80, 滴加沉淀剂(硫酸钠)溶液进行沉淀聚合 4 h。停止反应后, 用超纯水及乙醇离心充分洗涤, 冷冻干燥得到壳聚糖磁性微球。

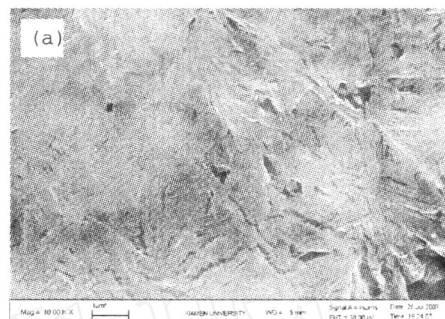
2 结果与讨论

2.1 壳聚糖磁性微球制备的影响因素

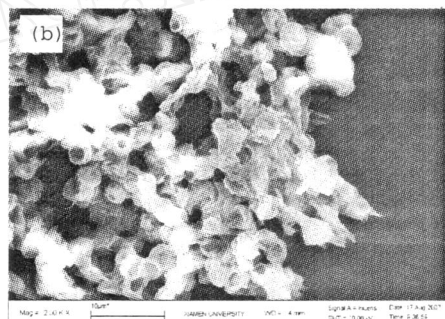
2.1.1 沉淀剂浓度的影响

沉淀剂(硫酸钠)的浓度对壳聚糖磁性微球的影响如图 1 所示。从图可以看出, 当硫酸钠浓度低于 $0.35 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时(图 1(a)), 溶液中硫酸钠量太少, 难以对壳聚糖产生去溶剂化作用, 溶液中产生的颗粒呈长树叶状; 当溶液硫酸钠浓度低于 $0.7 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时(图 1(b)), 颗粒形状不规则, 呈卷曲的碗状; 当硫酸钠浓度为 $1.4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时(图 1(c)), 其沉淀作用非常明显, 而且对壳聚糖复合物具有压缩作用, 使壳聚

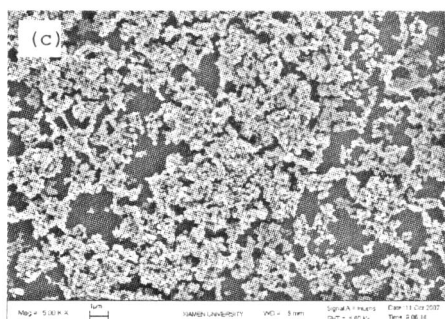
糖磁性纳米颗粒的形状更加规则, 趋近于球形, 且纳米颗粒的尺寸在 200 nm 以下; 继续增大硫酸钠浓度到 $2.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时(图 1(d)), 硫酸钠的沉淀作用加剧, 导致颗粒大量团聚, 形成大块沉淀, 颗粒尺寸变大。



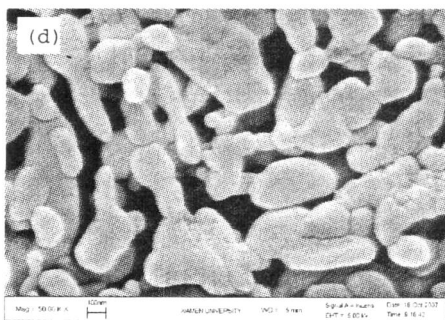
(a) 硫酸钠浓度低于 $0.35 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$



(b) 硫酸钠浓度低于 $0.7 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$



(c) 硫酸钠浓度为 $1.4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$



(d) 硫酸钠浓度为 $2.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

图 1 不同浓度沉淀剂时制得的壳聚糖磁性微球的 SEM 图片

故通过对比可得硫酸钠浓度为 $1.4 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时为最佳。

硫酸钠能够促使壳聚糖沉淀,形成结合紧密的纳米颗粒。壳聚糖只溶于稀酸溶液中,当溶液中存在硫酸盐时则会降低壳聚糖的溶解度使其沉淀析出。强亲水性的硫酸钠不断破坏壳聚糖周围的水分子,使壳聚糖从溶液中析出来,并用硫酸根离子对 $\text{CS} - \text{Fe}_3\text{O}_4$ 进一步压缩沉淀^[8]。

2.1.2 四氧化三铁油酸改性的影响

进一步考察油酸改性 Fe_3O_4 对壳聚糖磁性纳米粒子的影响,如图 2 所示。图 2(a)中未改性的 Fe_3O_4 纳米粒子直接与壳聚糖进行沉降聚合,产物团聚严重。图 2(b)中 Fe_3O_4 纳米粒子经过油酸改性后再与壳聚糖进行沉降聚合,团聚明显降低,分散良好。实验表明在制备 Fe_3O_4 纳米粒子时加入油酸能较好的提高微球的分散性。油酸通过定向吸附可在磁性粒子表面形成一层包裹层,粒子表面含有大量的酸根离子,通过电荷排斥作用充分分散在水中,从而可有效地控制磁性粒子的生长并使其分散性和稳定性提高^[9]。

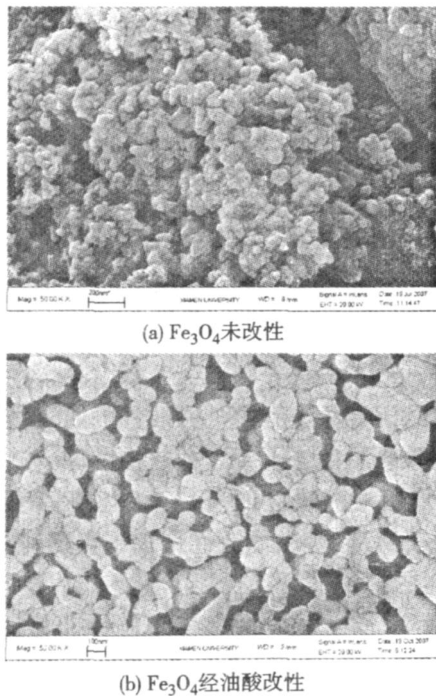


图 2 Fe_3O_4 改性前后制得的壳聚糖磁性微球 SEM 图

将未改性 Fe_3O_4 壳聚糖磁性微球及油酸改性 Fe_3O_4 壳聚糖磁性微球分别干燥后压片。用接触角

测量仪测试压片表面与水珠的接触角,如图 3 所示。从图 3(a)中可以看出,未改性 Fe_3O_4 壳聚糖磁性微球颗粒所测试的水珠已经大半个球都渗进压片内。用量角法测得水珠与磁性微球压片表面的接触角为 56° ;接触角小于 90° ,说明该磁性微球具有较好的亲水性。油酸改性 Fe_3O_4 壳聚糖磁性微球,其表面与水的接触角 (87.9°) 明显增大(图 3(b)),亲水性明显降低。油酸吸附在新生成的颗粒表面,降低了其表面张力,从而减弱了颗粒间的团聚,分散性得到明显改善,进一步证实了油酸改性对提高产物分散性有利。

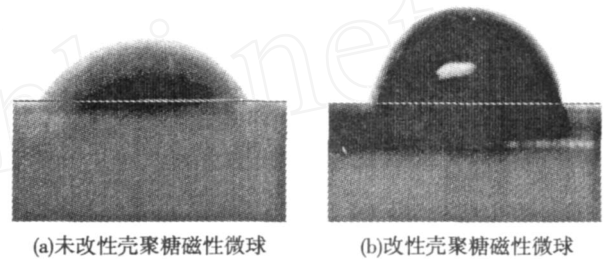


图 3 壳聚糖磁性微球与水的接触角

2.1.3 乳化剂种类的影响

乳化剂种类对壳聚糖磁性微球制备的影响如图 4 所示。图 4(a)表明以司盘 80 作为乳化剂,制得的

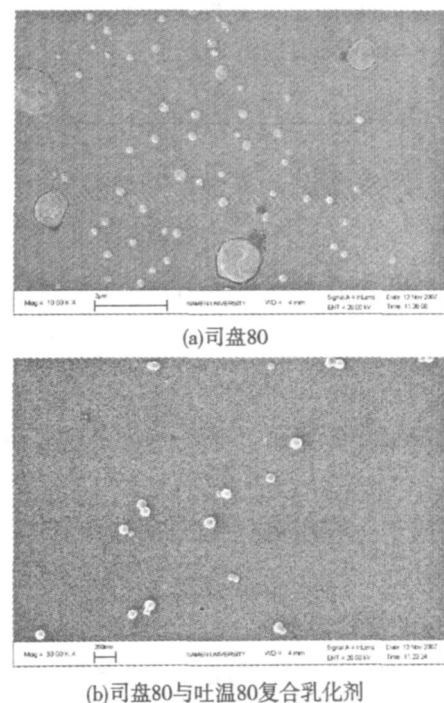


图 4 不同乳化剂所得的壳聚糖磁性微球的扫描电镜图片

壳聚糖磁性微球的粒径均匀,且分散性明显增强,但表面有褶皱。这是由于在反应过程中司盘 80 阻止了粒子由于热运动和搅拌而产生的相互团聚,增加了微粒表面的空间位阻,从而在相界面上增加体系的分散性,减少了粒径^[10]。但因其疏水性较强(HLB 为 4.3)使产物表面产生褶皱。图 4(b)表明使用司盘 80 和吐温 80 复合乳化剂,制得的壳聚糖磁性微球表面光滑性明显增强,且表现出核壳结构。这是由于在制备过程中加入亲水性较强的助表面活性剂吐温 80 (HLB = 15),在两者配比一定的条件下,有助于形成微球粒子,本实验条件下测得两者的比例约为 1/2 时,能够形成较大的增溶空间,比较容易形成核壳式结构的微球。

2.2 微球的红外分析

图 5 为壳聚糖磁性微球的红外图谱。3 420 cm^{-1} 与 2 924 cm^{-1} 的宽吸收峰分别是壳聚糖中羟基—OH 振动吸收峰与—NH 的伸缩振动吸收峰; 1 628 cm^{-1} 为—NH₂ 弯曲振动吸收峰, 1 105 cm^{-1} 为醇羟基 C—O—C 伸缩振动峰,这些壳聚糖特征峰表明磁性微球中含有壳聚糖。617 cm^{-1} 处对应 Fe—O 的特征峰。由此说明,壳聚糖和纳米 Fe₃O₄ 成功地包覆形成 Fe₃O₄/壳聚糖纳米粒子。

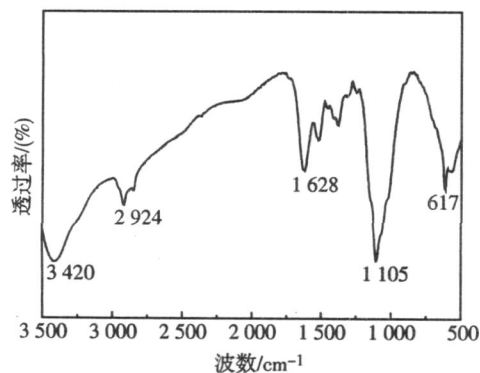


图 5 壳聚糖磁性微球的红外图谱

2.3 微球的粒径分析

图 6 是用粒径分析仪测得的壳聚糖磁性微粒的粒径分布,由图可见所制备的壳聚糖磁性微粒有较窄的粒径分布,平均粒径大约为 150 nm,与扫描电镜的结果一致。

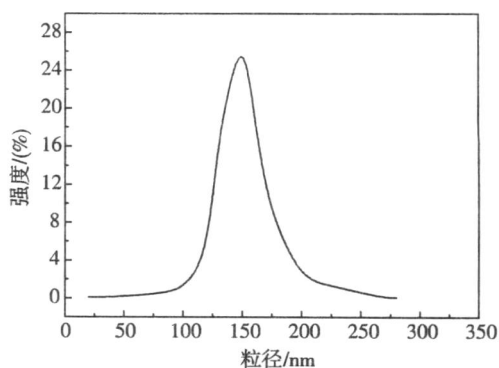


图 6 壳聚糖磁性微球的粒径分布

2.4 微球的磁性分析

称取两份质量为 0.08 g 的壳聚糖磁性微球,分别溶于 8 mL 超纯水中,超声后将磁铁放于其中一个玻璃瓶边,如图 7 所示,可看到有磁铁靠近的壳聚糖微球被全部吸附到靠近磁铁的瓶壁上,且过程迅速,在 10 s 内即可完成。说明壳聚糖微球的磁性特征明显。

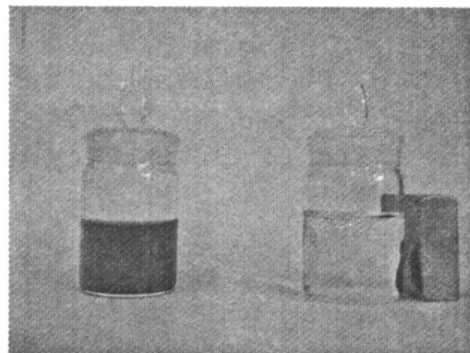


图 7 磁铁对壳聚糖微球的吸附对比

3 结论

通过共沉淀法得到了油酸改性的四氧化三铁,然后由沉淀聚合法制备了壳聚糖磁性微球。

(1) 使用油酸改性四氧化三铁使制备的微球的分散性明显提高,油酸的改性增加了壳聚糖磁性微球的疏水性。

(2) 经沉淀聚合成功制备了磁性明显的壳聚糖磁性微球。其适宜条件为: 硫酸钠浓度为 1.4 mol · L⁻¹,油酸改性 Fe₃O₄,乳化剂用司盘 80 与吐温 80 复合乳化剂。红外光谱验证了壳聚糖与 Fe₃O₄ 的共聚, SEM 及 DLS 对其形貌及粒径进行的表征表明微球分散性良好,平均粒径为 150 nm。这些结果为进一步进行该壳聚糖磁性微 (下转第 18 页)

面膜中表面活性剂和正丁醇的质量分数。从质量平衡关系方程,可得到体系的其他一些重要参数,如表面活性剂和正丁醇在正辛烷中的溶解度等。

参考文献

- [1] 郑中,胡纪华. 表面活性剂的物理化学原理 [M]. 广州: 华南理工大学出版社, 1995
- [2] Kunieda H, Shinoda K. Solution behavior and hydrophile - lipophile balance temperature in the aerosol OT - isooctane - brine system: Correlation between microemulsions and ultralow interfacial tensions[J]. J. Colloid Interface Sci, 1980, 75: 601 ~ 606
- [3] Kunieda H, Hanno K, Yamaguchi S, Shinoda K. The three - phase behavior of a brine/ionic surfactant/nonionic surfactant/oil system: Evaluation of the hydrophile - lipophile balance (HLB) of ionic surfactant[J]. J. Colloid Interface Sci, 1985, 107: 129 ~ 137
- [4] 柴金岭,李东祥,李干佐等. 混和碳链烷基聚葡萄糖苷中相微乳液的研究 [J]. 化学学报, 2004, 62(1): 47 ~ 52
- [5] 李干佐,郑立强,徐桂英等. 中相微乳液的形成和特性 - 表面活性剂复配及醇和油的影响 [J]. 科学通报, 1993, 38(22): 2042 ~ 2044
- [6] 李干佐,郝京诚,李方等. 阳离子表面活性剂中相微乳液的形成和特性 [J]. 物理化学学报, 1995, 11(6): 553 ~ 557
- [7] Kunieda H, Shinoda K. Evaluation of the hydrophile - lipophile balance (HLB) of nonionic surfactants. I. Multi-surfactant systems [J]. J. Colloid Interface Sci, 1985, 107: 107 ~ 121

(上接第 4 页)

球在药物释控方面的研究打下了基础。

参考文献

- [1] Zhang J, Misra R D K. Magnetic drug - targeting carrier encapsulated with the mosensitive smart polymer: Core - shell nanoparticle carrier and drug release response [J]. Acta Biomaterialia, 2007, 3: 838 ~ 850
- [2] Gupta A K, Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications [J]. Biomaterials, 2005, 26: 3995 ~ 4021
- [3] Yang - Chuang Chang, Dong - Hwang Chen. Preparation and adsorption properties of monodisperse chitosan - bound Fe_3O_4 magnetic nanoparticles for removal of $Cu(II)$ ions [J]. J. Colloid Interf Sci, 2005, 283: 446 ~ 451
- [4] Agnihotri S A, Mallikarjuna N N, Aminabhavi T M. Recent advances on chitosan - based micro - and nanoparticles in drug delivery [J]. J. Control Release, 2004, 100: 5 ~ 28
- [5] Emir Baki Denkbas, Ebru Kilic Aya, Cengiz Birliksevenb, et al. Magnetic chitosan microspheres: preparation and characterization [J]. React Funct Polym., 2002, 50: 225 ~ 232
- [6] Yan Wu, Jia Guo, Wuli Yang, et al. Preparation and characterization of chitosan - poly (acrylic acid) polymer magnetic microspheres [J]. Polymer, 2006, 47: 5287 ~ 5294
- [7] Massart R, Dubois E, Cabuil V., et al. Preparation and properties of monodisperse magnetic fluids [J]. J. Magn Magn Mater, 1995, 149: 1 ~ 5
- [8] Agnihotri S A, Mallikarjuna N N, Aminabhavi T M. Recent advances on chitosan - based micro - and nanoparticles in drug delivery [J]. J. Control Release, 2004, 100: 5 ~ 28
- [9] Qiang Lan, Chao Liu, Fei Yang, et al. Synthesis of bilayer oleic acid - coated Fe_3O_4 nanoparticles and their application in pH - responsive pickering emulsions [J]. J. Colloid Interf Sci, 2007, 310: 260 ~ 269
- [10] Junxia Peng, Ying Zhang, Huiyun Xia, et al. Studies on the template composition dependence of the surface morphologies of the metal sulfides - P (NIPAM - co - MAA) composite microspheres [J]. Acta Phys - Chim. Sin, 2006, 22: 424 ~ 429