

## 包含四氧化三铁纳米粒的聚电解质微囊的制备

刘晓庆<sup>†</sup>, 郑春丽<sup>†</sup>, 朱家璧<sup>\*</sup>

(中国药科大学药剂研究所, 江苏 南京 210009)

**摘要:** 本文以生物相容性四氧化三铁纳米粒 (ferrosoferric oxide nanoparticles, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs) 及聚烯丙基胺盐酸盐 (poly allyamine hydrochloride, PAH) 为囊材, 制备包含 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 的聚电解质微囊。本文采用化学共沉淀法制备 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs, 并对其表观形态、红外光谱、粒径及 zeta 电位、成膜性能及磁学性质进行考察; 以 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 和 PAH 作为囊材, 碳酸钙粒子为模板, 通过迭层自组装技术制备聚电解质微囊。结果得到粒径为 (4.9 ± 1.2) μm、分布均匀、饱和磁化强度为 8.94 emu·g<sup>-1</sup>、具有超顺磁性的聚电解质微囊。以罗丹明 B 异硫氰酸酯标记的牛血清白蛋白 (Rhodamin B isothiocyanate labeled bovine serum albumin, RBITC-BSA) 作为模型药物, 利用囊膜的 pH 敏感特性将其载入囊内。荧光显微镜观察和包封率测定结果表明, 该聚电解质微囊可成功实现大分子药物的包载, 测得包封率和载药量分别达到 (86.08 ± 3.36) %和 (8.01 ± 0.30) mg·mL<sup>-1</sup>。

**关键词:** 四氧化三铁纳米粒; 碳酸钙; 聚电解质微囊; 迭层自组装

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 01-0115-06

## Preparation of polyelectrolyte microcapsules containing ferrosoferric oxide nanoparticles

LIU Xiao-qing<sup>‡</sup>, ZHENG Chun-li<sup>‡</sup>, ZHU Jia-bi<sup>\*</sup>

(Pharmaceutical Research Institute, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**Abstract:** In this study, polyelectrolyte microcapsules have been fabricated by biocompatible ferrosoferric oxide nanoparticles (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs) and poly allyamine hydrochloride (PAH) using layer by layer assembly technique. The Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs were prepared by chemical co-precipitation, and characterized by transmission electron microscopy (TEM) and infrared spectrum (IR). Quartz cell also was used as a substrate for building multilayer films to evaluate the capability of forming planar film. The result showed that Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs were selectively deposited on the surface of quartz cell. Microcapsules containing Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs were fabricated by Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs and PAH alternately self-assembly on calcium carbonate microparticles firstly, then 0.2 mol·L<sup>-1</sup> EDTA was used to remove the calcium carbonate. Scanning electron microscopy (SEM), Zetasizer and vibrating sample magnetometer (VSM) were used to characterize the microcapsule's morphology, size and magnetic properties. The result revealed that Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs and PAH were successfully deposited on the surface of CaCO<sub>3</sub> microparticles, the microcapsule manifested superparamagnetism, size and saturation magnetization were 4.9 ± 1.2 μm and 8.94 emu·g<sup>-1</sup>, respectively. As a model drug, Rhodamin B isothiocyanate labeled bovine serum albumin (RBITC-BSA) was encapsulated in microcapsule depended on pH sensitive of the microcapsule film. When pH 5.0, drug add in was 2 mg, the encapsulation efficiency was (86.08 ± 3.36) % and the drug loading was 8.01 ± 0.30 mg·mL<sup>-1</sup>.

收稿日期: 2010-09-14.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30772663); 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2009ZX09310-004); 中央高校基本科研业务费专项 (JKQ2009024).

\*通讯作者 Tel: 86-25-83271316, Fax: 86-25-83271293, E-mail: zjbbox02@yahoo.com.cn

<sup>†</sup>并列第一作者

**Key words:** ferrosferric oxide nanoparticle; calcium carbonate; polyelectrolyte microcapsule; layer by layer assembly

近年来, 聚电解质微囊以其高载药量和囊膜的理化性质多样性而备受人们关注。运用迭层自组装技术, 可使带相反电荷的聚电解质通过静电吸引力在纳米或微米级的内核上交替吸附, 构建大容积和高比面积的聚电解质微囊<sup>[1-4]</sup>。该微囊性质可控, 如可通过改变模板的尺寸来调控微囊的大小; 调节衣膜的层数来改变衣膜的通透性和厚度; 改变囊壁材料来实现微囊的智能响应, 从而达到药物的可控释放, 在生物学和药物传输领域拥有巨大的应用前景。

智能响应型材料已广泛应用于药物传输领域, 通常要求它们能够可控地载入活性物质, 在储存过程中能稳定存在, 能将所载物质运送到特异靶点, 以及能够可控地释放药物。pH、温度、离子强度及光电敏感的聚电解质微囊也备受人们关注<sup>[4-7]</sup>。作为囊壁材料之一的金属纳米材料具有纳米微粒的特性, 如量子尺寸效应、表面效应等, 从而表现出独特的光学、电学、化学和磁学特性。

随着纳米科技与各领域日益深入的结合, 磁性纳米粒逐渐在细胞标记及分离、磁共振成像、靶向药物传输及控制药物释放等方面显示广泛的应用前景<sup>[8, 9]</sup>。作为磁性纳米粒家族中的重要一员, 四氧化三铁纳米粒 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs) 由于其毒性低、易得、饱和磁化强度高以及可以通过表面修饰实现多功能等特点, 是目前研究最多的磁性纳米粒子之一。以  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 为囊壁材料构建的聚电解质微囊, 在高频磁场 (50~100 kHz) 作用下, 可加速植入的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 的转动和运动, 随后引起聚电解质分子链构象变化, 导致微囊破裂, 从而实现药物脉冲释放, 起到治疗作用<sup>[10]</sup>。

本研究以柠檬酸修饰  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs, 得到在 pH 5 以上稳定分散、生物相容的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs, 并以该  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 和 PAH 作为囊壁材料, 碳酸钙粒子作为模板, 在碳酸钙粒子表面通过迭层自组装技术制备聚电解质微囊, 通过显微镜观察微囊在水中的形态, 并以扫描电镜表征碳酸钙粒子,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs/PAH 包衣的碳酸钙粒子以及除掉碳酸钙母核以后形成的微囊, 以振动样品磁强计测定  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 和所得微囊的饱和磁化强度。以 RBITC-BSA 作为模型药物, 利用囊膜的 pH 敏感特性将其载入囊内, 用荧光显微镜观察牛血清白蛋白在微囊内的包载情况, 并以包封率和载药量为指标, 筛选了药物载入条件。

## 材料与方法

**仪器** DKW-III型电子节能控温仪 (南京科尔设备有限公司); 场发射扫描电子显微镜 Ultra Plus (德国 Carl Zeiss 公司); Tecnai G2 透射电镜 (荷兰 FEI 公司); Agilent 8453 可见紫外分光光度计 (美国 Agilent 公司); BM1000 型生物显微镜 (南京江南永新光学有限公司); ECLIPSE Ti-S 倒置荧光显微镜 (日本 Nikon 公司); RF-5301PC 荧光分光光度计 (日本岛津公司); Zetasizer 激光粒径测定仪 (英国 Malvern 公司), Lakeshore 7407 型振动样品磁强计 (荷兰 FEI 公司)。

**药品与试剂** 氯化亚铁 (上海山海工学团实验二厂), 三氯化铁 (分析纯, 国药集团化学试剂有限公司) 和柠檬酸 (南京化学试剂有限公司); 乙二胺四乙酸二钠 (EDTA, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 无水氯化钙 (分析纯, 广东汕头市西陇化工厂); 无水碳酸钠 (分析纯, 南京化学试剂有限公司); 氯化钠 (南京化学试剂有限公司); 聚烯丙基胺盐酸盐 (PAH, Sigma-Aldrich, 相对分子质量 59 000, 批号 14808 HD); 牛血清白蛋白 (BSA, 上海惠兴生化试剂有限公司, 批号 091212); 二甲基亚砜 (DMSO, 上海凌峰化学试剂有限公司); 碳酸氢钠 (分析纯, 南京化学试剂有限公司), 罗丹明 B 异硫氰酸酯 (RBITC, Sigma-Aldrich)。

**四氧化三铁纳米粒 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs) 的制备** 采用化学共沉淀法制备  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs<sup>[11-13]</sup>, 即  $\text{Fe}^{3+}$  和  $\text{Fe}^{2+}$  在碱性条件下水解形成氢氧化铁和氢氧化亚铁, 进而在碱性条件下成核并生长, 形成四氧化三铁纳米粒, 并以柠檬酸修饰, 形成稳定的四氧化三铁纳米粒分散体系。将四水氯化亚铁 0.86 g 和六水三氯化铁 2.35 g 溶解于 40 mL 蒸馏水中, 60 °C 水浴, 氮气保护, 剧烈搅拌条件下, 滴加氨水 5 mL, 继续搅拌反应 0.5 h, 停止反应, 以蒸馏水洗涤沉淀, 磁分离弃去上清液, 重复洗涤至上清液 pH 中性, 加入 0.2% 柠檬酸溶液 50 mL, 氮保护条件下室温搅拌过夜, 产物转入透析袋 (截留分子量 15 000 D), 在蒸馏水中透析 3 d, 除去多余的柠檬酸。

**四氧化三铁纳米粒的表征** 将制得的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 以蒸馏水稀释, 取适量滴至铜筛网上, 透射电镜拍照, 观察其大小和形貌。采用激光粒径测定仪测定

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 的粒径及 zeta 电位。将柠檬酸修饰前后的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 分别与溴化钾粉末研细压片, 在 400~4 000 cm<sup>-1</sup> 内进行红外光谱测试。采用振动样品磁强计测定其饱和磁化强度。

**Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs/PAH 在石英比色皿上的自组装**<sup>[14]</sup> 将制备的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 溶液 (1 mg·mL<sup>-1</sup>) 倒入经过预处理的石英比色皿中 (piranha 洗涤程序, 即 98% 的浓硫酸与 30% 的双氧水以 7:3 的体积比混合, 放置至室温后置于 80 °C 的水浴中处理 1 h, 之后用蒸馏水冲洗干净, 氮气吹干), 15 min 后倒出, 用蒸馏水反复冲洗石英比色皿内壁 5 次, 氮气吹干。再将 PAH 溶液 (1 mg·mL<sup>-1</sup>, 含 0.5 mol·L<sup>-1</sup> NaCl) 倒入石英比色皿中, 15 min 后倒出, 用蒸馏水反复冲洗石英比色皿内壁 5 次, 氮气吹干, 如此完成一个循环, 在石英比色皿上形成由正负聚电解质形成的双层薄膜。重复上述操作, 直至得到所需层数的聚电解质薄膜。

**包含 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 的聚电解质微囊的制备** 微囊的制备包括 3 个过程。首先, 以共沉淀法制备其模板碳酸钙粒子<sup>[15]</sup>。称取 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.349 8 g, 聚苯乙烯磺酸钠 (PSS) 0.02 g, 用蒸馏水溶解稀释至 10 mL。称取 CaCl<sub>2</sub> 0.366 3 g 用蒸馏水溶解稀释至 10 mL。混合上述溶液, 剧烈搅拌 10 s, 静置 10 min。离心收集上清液, 用蒸馏水清洗沉淀 3 遍, 即得碳酸钙粒子。其次, 将上述制得的碳酸钙粒子加入 PAH 溶液 2 mL, 轻摇 10 min, 保持碳酸钙粒子悬浮于溶液中。离心去除上清液, 蒸馏水清洗 3 遍以除去多余的 PAH, 再加入 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 溶液 (1 mg·mL<sup>-1</sup>) 2 mL, 轻摇 10 min, 离心去除上层液体, 蒸馏水清洗 3 遍, 即完成 1 个双层包衣。重复上述操作 4 次, 即可得到包裹 4 层 (PAH/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs) 的碳酸钙粒子。最后, 将上述制备的包裹了 4 层 (PAH/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs) 的碳酸钙粒子稀释至 10 mL, 搅拌条件下, 缓慢滴加 0.2 mol·L<sup>-1</sup> EDTA 溶液至体系变澄清, 离心除去上清液, 蒸馏水清洗 3 次, 即得到包含 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 的聚电解质微囊。

**包含 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 载 RBITC-BSA 的聚电解质微囊的制备** 根据文献报道的方法制备 RBITC-BSA<sup>[15]</sup>。将一定量 (1、2 和 3 mg) 的 RBITC-BSA 溶于不同 pH (pH 5.0、6.1、7.4 和 9.0) 的水溶液 5 mL 中, 取“包含 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 的聚电解质微囊的制备”中所得的空白微囊, 分散于上述含药溶液中, 4 °C 孵化 12 h, 间或振摇。以蒸馏水清洗微囊, 离心收集洗液, 以荧光分光光度计测定包封率。RBITC-BSA 的包封率 (entrapment efficiency, EE) 用下式求算:

$$EE\% = \frac{W_T - W_F}{W_T} \times 100\%$$

式中  $W_T$ ,  $W_F$  分别表示加入的 RBITC-BSA 总量和未被包封的游离 RBITC-BSA 量。

微囊的载药量 (drug loading, DL) 可用下式求算:

$$DL = \frac{W_{pro}}{V}$$

式中  $W_{pro}$ ,  $V$  分别表示载入蛋白的质量和微囊体积。

**包含 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 的聚电解质微囊的表征** 采用显微镜观察碳酸钙粒子及磁性聚电解质微囊分散于蒸馏水中的形态, 扫描电镜观察碳酸钙粒子、磁性聚电解质微囊去除模板前后的形态, 荧光显微镜观察药物包封情况。以激光粒径仪测定包含 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 的聚电解质微囊的粒径, 振动样品磁强计测定微囊的饱和磁化强度。

## 结果

### 1 四氧化三铁纳米粒的制备及表征

透射电镜结果显示 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 为立方体形的颗粒, 粒径约 10 nm (图 1)。用激光粒径测定仪测定 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 平均粒径为 (41±4) nm, zeta 电位为 (-26.6±2.8) mV。激光粒径仪测得的粒径明显高于 TEM 测得的尺寸, 这是因为在水环境中: ① 激光粒径仪统计的是纳米粒在水环境中的整体尺寸, 包括表面有机物壳层和水化层对粒径大小的贡献, 而修饰在粒子表面的有机物分子包裹层并不能在 TEM 图中显示出来; ② 几个 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米粒被柠檬酸包裹成一个整体, 形成一个相对较大的粒子, 影响了粒子的整体尺寸分布。红外光谱 (图 2) 结果显示<sup>[16]</sup>, 柠檬酸中羧基中 C=O 在 1 700 cm<sup>-1</sup> 的对称伸缩振动峰在修饰 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 后移至 1 629 cm<sup>-1</sup>, 1 402 cm<sup>-1</sup> 附近, 该峰为典型的羧酸盐吸收峰, 说明 COO<sup>-</sup> 基团与 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 表面结合产生了羧酸铁的结构, 柠檬酸根在 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 表面的吸附为化学吸附。

### 2 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs/PAH 在石英比色皿上的自组装

石英比色皿上成膜结果 (图 3) 显示, 随着膜生长层数的增加, 紫外吸收值增大, 表明 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 能与 PAH 配对在石英比色皿上通过静电吸引力作用下自组装形成多层薄膜。起初 (前 4 层) 膜生长极为缓慢, 可忽略不计, 从第 5 层开始, 膜连续生长, 紫外吸收值增大。由于 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs 无明显紫外吸收峰, 以 287 nm

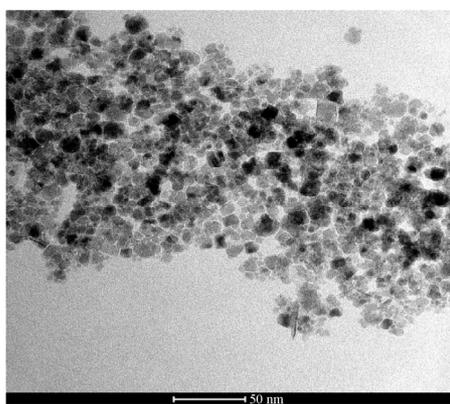


Figure 1 Transmission electron microgram of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs

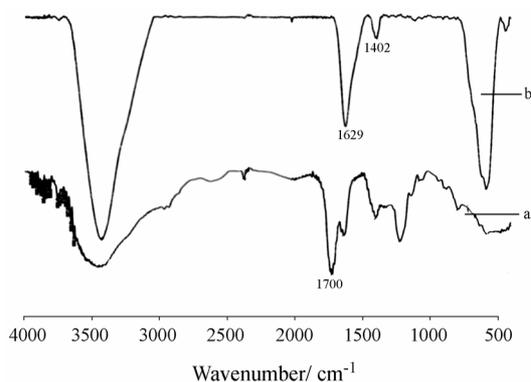


Figure 2 Infrared spectrum for pure citric acid (a) and Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs (b)

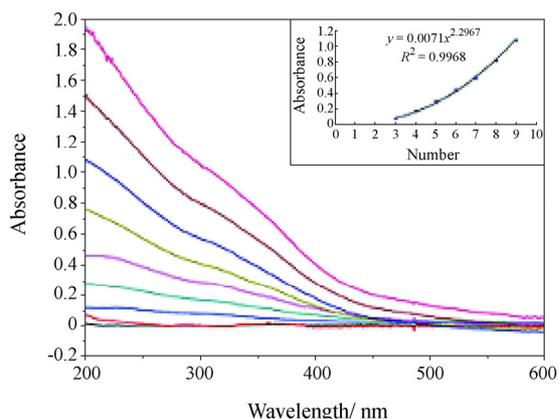


Figure 3 Absorbance of nanocomposite films on the quartz cell as function of wavelength. Solid line corresponds to the nanocomposite with  $N=1-9$  bilayers. Inset shows the dependence of absorbance on  $N$  measured at  $\lambda = 287$  nm

处吸收值为参考, 吸收值与膜层数间呈乘幂增长, 拟合方程为:  $y = 0.0071x^{2.2967}$ ,  $R^2 = 0.9968$ 。

### 3 磁性聚电解质微囊的制备及表征

**3.1 形貌表征** 显微镜观察碳酸钙粒子和磁性微囊的结果见图 4 (a) 和 (b)。比较显微图片发现, 微囊的大小与碳酸钙粒子大小相当, 且除核前后均呈圆形, 分散性良好。SEM 观察微囊外观形态的结果见图 5。

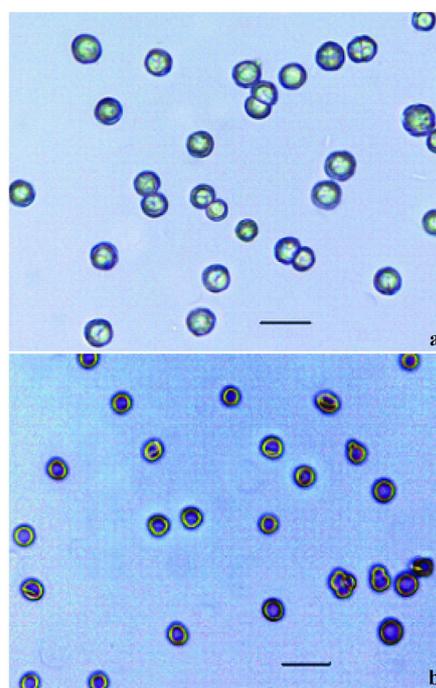


Figure 4 The microscopy images of CaCO<sub>3</sub> core (a) and microcapsules (b) in the water. Scale bar = 10  $\mu$ m

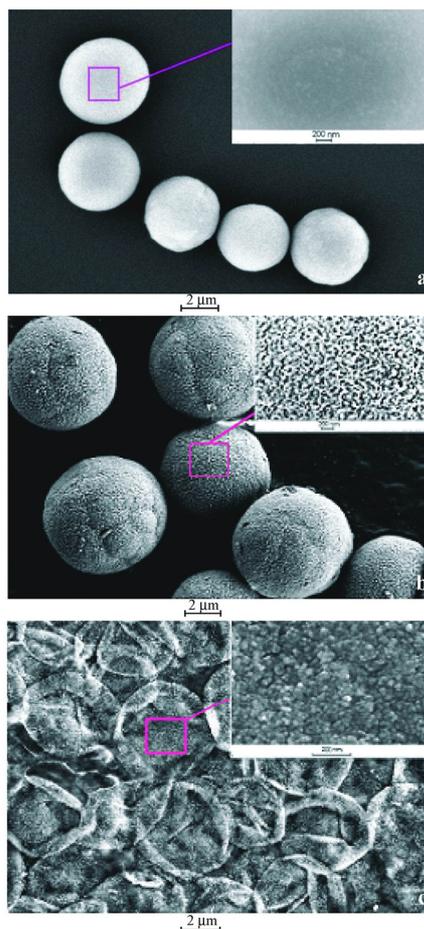


Figure 5 SEM photography of calcium carbonate microsphere (a), calcium carbonate microparticles coated with 4 bilayers Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs/PAH (b) and hollow (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> NPs/PAH)<sub>4</sub> microcapsules (c) and their magnified image (inset)

碳酸钙粒子圆整, 表面光滑, 以  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs/PAH 包衣后, 表面变粗糙, 高倍放大后可见细小颗粒, 大小为几十纳米, 可能为  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 或其沉积成膜以后的聚集体。除核后, 球体塌陷、呈囊状, 膜向内凹陷, 表面可见明显褶皱, 高倍放大后亦可可见细小颗粒, 说明除核前后, 囊膜结构相似。激光粒度测定仪测定的平均粒径结果 (图 6) 说明, 磁性聚电解质微囊平均粒径为  $(4.9 \pm 1.2) \mu\text{m}$ , 分布均匀。

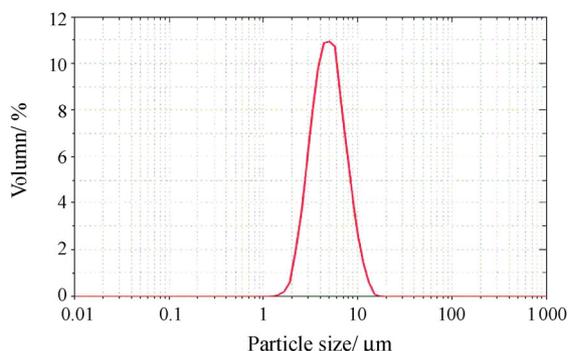


Figure 6 Size of  $(\text{Fe}_3\text{O}_4 \text{ NPs/PAH})_4$  microcapsules

**3.2 微囊的磁性能表征** 包含  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 的聚电解质微囊与  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 的磁滞图见图 7。从图中可以看出, 二者的饱和磁化强度曲线形状相似, 均呈现超顺磁性。超顺磁性是指磁性粒子小于某一临界尺寸时, 表现出矫顽力为零, 室温热即能够克服磁各向异性使磁矩能够任意翻转的状态。然而, 包含  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 的聚电解质微囊和  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 的饱和磁化强度分别为  $8.94$  和  $52.61 \text{ emu} \cdot \text{g}^{-1}$ , 即成囊后  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 在外加磁场下的饱和磁化强度明显下降, 这是因为微囊中包含的 PAH 和 PSS 作为稀释剂降低了  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 含量。

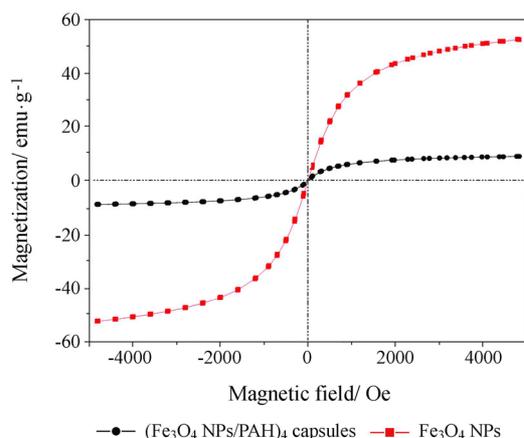


Figure 7 Field-dependent magnetization curve of  $(\text{Fe}_3\text{O}_4 \text{ NPs/PAH})_4$  capsules and  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs

#### 4 包含 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ NPs 的聚电解质微囊包载 RBITC-BSA

将制得载药微囊分散于蒸馏水中, 置荧光显微镜下观察, 可见囊体显红色荧光 (图 8), 说明囊内载有一定量的 RBITC-BSA。用荧光分光光度计测定其荧光强度, 激发波长  $563 \text{ nm}$ , 发射波长  $578 \text{ nm}$ , 狭缝宽度  $3 \text{ nm}$ , RBITC-BSA 在  $2.5 \sim 60 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  内线性关系良好, 以峰高 ( $H$ ) 对浓度 ( $C$ ) 进行线性回归, 标准曲线为  $y = 13.115x + 22.363$ ,  $R^2 = 0.9993$ 。包含  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 的聚电解质微囊在不同浓度, 不同 pH 条件下对 RBITC-BSA 的包封率及载药量结果见表 1, 由表可以说明, 微囊对药物的包载依赖于环境 pH 变化, 且随着药物加入量增加, 微囊的载药能力逐渐趋于饱和, 载药量增加甚微, 包封率反而降低。当 pH 5.0、药物加入量为  $2 \text{ mg}$  时, 包封率和载药量均较优, 分别为  $(86.08 \pm 3.36) \%$  和  $(8.01 \pm 0.30) \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

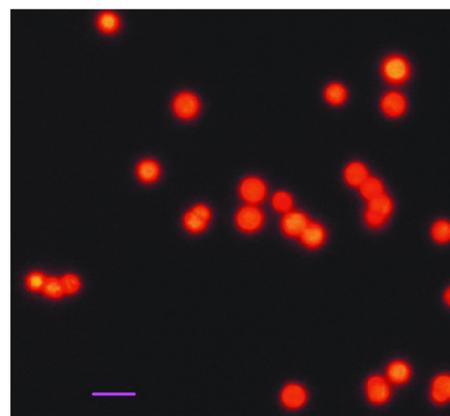


Figure 8 The fluorescence microscopy images of microcapsules containing RBITC-BSA. Scale bar =  $10 \mu\text{m}$

Table 1 RBITC-BSA entrapment efficiency (EE) and drug loading (DL) of  $(\text{Fe}_3\text{O}_4 \text{ NPs/PAH})_4$  capsules depend on pH and drug add in ( $n = 3$ ). pH 9.0, 7.4: Buffer bicarbonate; pH 6.1, 5.0: Phosphate-citrate buffer solution

pH	Drug add in/mg	EE /%	DL/mg·mL <sup>-1</sup>
9.0	2	$8.41 \pm 2.16$	$0.66 \pm 0.19$
7.4	2	$10.17 \pm 3.06$	$1.26 \pm 0.27$
6.1	2	$11.96 \pm 2.77$	$1.06 \pm 0.25$
5.0	2	$86.08 \pm 3.36$	$8.01 \pm 0.30$
5.0	1	$97.96 \pm 1.53$	$4.35 \pm 0.14$
5.0	3	$68.66 \pm 3.81$	$9.15 \pm 0.34$

#### 讨论

本文在合成  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 并考察其成膜性能的基础上, 以 RBITC-BSA 为模型药物, 构建了包含  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 的聚电解质微囊, 研究了其磁性能和载药性能。

纳米体系具有很大的表面 Gibbs 自由能, 为热力学不稳定体系。为了维持磁性纳米粒在制备和储存

过程中的稳定性、在反应过程中的表面活性、在基体中的分散性等,对磁性纳米  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  进行表面处理尤为重要。柠檬酸修饰  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 是基于加入反絮凝剂使纳米粒表面吸附柠檬酸根粒子,形成双电层,通过双电层之间库仑排斥作用稳定分散并使表面带上负电荷。

石英比色皿成膜实验表明,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 能与阳离子型聚电解质 PAH 配对在二维平面上自组装成膜,且衣膜随层数增加生长连续。碳酸钙微球自组装包衣的成功,表明  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 在三维的母核上亦可以与 PAH 配对形成稳定的薄膜,且该薄膜具有磁性并显超顺磁性,拓展了其在药物传输领域中的应用,可以作为一种新型的智能聚电解质微囊囊材。

利用囊膜的 pH 敏感特性载入模型药物,是基于  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 与 PAH 均为弱电解质,在不同 pH 条件下,囊材电荷密度发生变化,囊膜微结构发生变化进而通透性改变,实现 RBITC-BSA 的包封。荧光显微镜观察结果表明,该微囊能有效地包封 RBITC-BSA,测得微囊在 pH 5.0、药物加入量为 2 mg 时,对 RBITC-BSA 的包封率为  $(86.08 \pm 3.36)\%$ ,载药量为  $(8.01 \pm 0.30) \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,远高于其在其他条件所得结果,表明该微囊可以作为一种新型的药物载体,也为后续的药物释放行为和磁响应性能研究打下了良好的基础。

本文在合成生物相容的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 的基础上,制备了包含  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NPs 的聚电解质微囊,考察了微囊的形态和磁性能,并以 RBITC-BSA 为模型药物,研究了其载药性能,为磁响应型微粒给药系统的研究提供了新的思路与方向。

## References

- [1] Loretta L, Rivera-Gil P, Abbasi AZ, et al. LbL multilayer capsules: recent progress and future outlook for their use in life sciences [J]. *Nanoscale*, 2010, 2: 458-467.
- [2] Nakamura M, Katagiri K, Koumoto K. Preparation of hybrid hollow capsules formed with  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  and polyelectrolytes via the layer-by-layer assembly and the aqueous solution process [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2010, 341: 64-68.
- [3] Zhao QH, Li BY. pH-controlled drug loading and release from biodegradable microcapsules [J]. *Nanomedicine*, 2008, 4: 302-310.
- [4] Zhang CL, Zhu JB, Zheng CL, et al. Application of polyelectrolyte microcapsules to controlled release system of drugs [J]. *Chin J New Drugs (中国新药杂志)*, 2009, 18: 1394-1397.
- [5] Park MK, Deng S, Advincula RC. pH-Sensitive bipolar ion-permselective ultrathin films [J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 13723-13731.
- [6] Kim BS, Vinogradova OI. pH-Controlled swelling of polyelectrolyte multilayer microcapsules [J]. *J Phys Chem B*, 2004, 108: 8161-8165.
- [7] Angelatos AS, Radt B, Caruso F. Light-responsive polyelectrolyte/gold nanoparticle microcapsules [J]. *J Phys Chem B*, 2005, 109: 3071-3076.
- [8] Cunningham CH, Arai T, Yang PC, et al. Positive contrast magnetic resonance imaging of cells labeled with magnetic nanoparticles [J]. *Magn Reson Med*, 2005, 53: 999-1051.
- [9] Jurgons R, Seliger C, Hilpert A, et al. Drug loaded magnetic nanoparticles for cancer therapy [J]. *J Phys C Condens Matter*, 2006, 18: 2893-2902.
- [10] Katagiri K, Nakamura M, Koumoto K. Magnetoresponse smart capsules formed with polyelectrolytes, lipid and magnetic nanoparticles [J]. *Appl Mater Interfaces*, 2010, 2: 768-773.
- [11] Sahoo Y, Goodarzi A, Swihart MT, et al. Aqueous ferrofluid of magnetite nanoparticles: fluorescence labeling and magnetophoretic control [J]. *J Phys Chem B*, 2005, 109: 3879-3885.
- [12] Campel S, Makovec D, Drogenik M. Preparation and properties of water-based magnetic fluids [J]. *J Phys C Condens Matter*, 2008, 20: 204101.
- [13] Racuciu M. Synthesis protocol influence on aqueous magnetic fluid properties [J]. *Curr Appl Phys*, 2009, 9: 1062-1066.
- [14] Zhang LH, Zhai YM, Gao N, et al. Sensing  $\text{H}_2\text{O}_2$  with layer-by-layer assembled  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -PDDA nanocomposite film [J]. *Electrochem Commun*, 2008, 10: 1524-1526.
- [15] SunYJ, Zhu JB, Zheng CL. Preparation of polyelectrolyte microcapsules contained gold nanoparticles [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2010, 45: 371-375.
- [16] Racuciu I M, Creang DE, Airinei A. Citric-acid coated magnetite nanoparticles for biological applications [J]. *Eur Phys J E Soft Matter*, 2006, 21: 117-121.