

# 复合空心纳米粒子 PAA@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的制备及药物控释研究

贺全国, 梁静, 刘军, 聂立波, 张继德

(绿色包装与生物纳米技术应用湖南省重点实验室, 湖南工业大学, 湖南株洲 412007)

**摘要:** 在反尖晶石型空心磁性 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米粒子表面修饰上 APTES, 然后通过化学交联法包覆上聚丙烯酸 (PAA) 制备了 pH 敏感性 PAA@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合空心纳米粒子。用透射电子显微镜 (TEM)、振动样品磁强计 (VSM)、纳米粒度仪、傅里叶变换红外光谱仪和紫外分光光度计对包覆前后的形貌、结构、磁性和包覆率进行表征。并用罗丹明 6G (R6G) 作为模拟药物进行药物负载和释放性能进行体外实验研究。结果表明, 所制备的 PAA@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合粒子具有良好的磁学性能, 负载药物为 1011 mg/g。复合磁粒上的 R6G 药物释放的最大释放比达到 93.0%, 这种药物控释属于一级释放曲线, 同时探讨了基于分子溶解度的可能机理。这种基于磁性纳米粒子和高分子材料的复合药物负载体系, 有助于提高药物的靶向递送性能并改善诊疗效率。

**关键字:** 空心 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性纳米粒子; 化学交联法; Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 复合纳米粒子; 药物递送

文章编号: 1673-9078(2015)11-149-154

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2015.11.024

## Preparation and Drug-delivery of Composite Hollow Polyacrylic Acid-coated Magnetite Nanoparticles

HE Quan-guo, LIANG Jing, LIU Jun, NIE Li-bo, ZHANG Ji-de

(Key Laboratory of Green Packaging and Biological Nanotechnology Application of Hunan Province, Hunan University of Technology, Zhuzhou 412007, China)

**Abstract:** The surface of hollow nanoparticles of magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) with an inverse spinel structure was modified by (3-aminopropyl)-triethoxysilane (APTES), followed by coating with polyacrylic acid (PAA) to synthesize pH-sensitive, composite Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA, hollow magnetic nanoparticles (HMNPs) via chemical crosslinking. The morphology, structure, magnetism, encapsulation ratio before and after encapsulation were analyzed by transmission electron microscopy (TEM), vibrating sample magnetometry (VSM), laser particle size analysis, Fourier transform infrared (FT-IR) spectrometry, and ultraviolet (UV) spectrophotometry techniques. Drug loading and drug release efficiencies of these nanocomposites were investigated *in vitro* by using rhodamine 6G (R6G) as a model drug. The composite Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA nanoparticles showed excellent magnetic property, and T maximum adsorption capacity was found to be 1011 mg R6G per 1.00 g Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA nanoparticles. The maximum drug delivery rate for R6G release from the composite magnetic particles was 93.0%, and the drug delivery dynamics followed first-order kinetics. Additionally, the possible mechanism based on molecular solubility was explored. The results demonstrated that the composite drug loading system, based on magnetic nanoparticles and polymer materials could help to enhance the performance of targeted drug delivery and improve the efficiency of diagnosis and treatment.

**Key words:** hollow magnetite nanoparticles; chemical cross-linking method; Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@poly(acrylic acid) composite nanoparticles; drug delivery

纳米技术作为一种微观技术, 在近几十年的发展 中为人类的生产、生活带来了极大的便利<sup>[1-3]</sup>, 随着 纳米技术对药物领域的不断渗透与发展, 纳米药物控 释系统已经成为目前的研究热点之一。采用纳米技术 建立的药物控释系统, 已经将一系列的研究引入到微 型

收稿日期: 2014-12-21

基金项目: 国家自然科学基金 (61102031); 湖南省科技厅重点项目 (2013SK2003)

作者简介: 贺全国 (1973-), 男, 博士, 教授

通讯作者: 张继德 (1971-), 男, 博士, 高级工程师

微观领域, 如药物在体内治疗效果的提高、输送系统 的改善、替代病毒载体等研究。纳米控释载体的靶向 性, 是目前纳米载体系统研究的主要内容<sup>[4-7]</sup>。靶向性 纳米控释载体可以有效地增加药物在病变部位的器 官、组织和细胞中富集, 增加局部的药物浓度, 降低 毒副作用, 达到治疗效果, 主要包括被动靶向和主动 靶向作用, 在磁性纳米粒子的制备技术逐渐成熟的基 础上, 磁性纳米粒子生物学毒性也表现出来, 所以研 究人员通过探索表面修饰或包覆的方式来将磁性粒子 进行改性, 从而使其应用多功能化。具有 pH 响应的

磁性纳米粒子, 其药物释放速率可以通过溶液 pH 调节, 是极具前景的药物输送系统, 基于 pH 响应型纳米粒子还可以作为非病毒基因载体。如 Linling Zhao 等<sup>[8]</sup>采用  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  粒子与 PMAA 复合, 形成一种 pH 控制释放的微纳米结构, 采用头孢曲松钠作为负载药物, 进行药物释放实验。Xiaoxiao Ge 等人<sup>[9]</sup>在制备好的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  粒子表面包覆纳米  $\text{TiO}_2$  颗粒, 将这种复合的纳米颗粒作为一种免疫传感器, 能够对磷酸丁酰胆碱酯酶进行检测, 并且检测灵敏度非常高, 最低检出限达到 0.01 mM。Reyhan Omidrad<sup>[10]</sup>等制备了一种表面包覆聚丙烯酸的超顺磁性的磁性纳米粒子, 用于抗癌药物-阿霉素的负载, 得到较好的负载和释放效率。本文研究的主要内容是对磁性空心粒子进行改性, 接枝上具有良好生物相容性的聚丙烯酸 (PAA), 得到了 pH 响应的纳米粒子; 用罗丹明 6G 为模拟药物, 对复合粒子进行药物负载和释放实验, 并探讨了药物释放可能机理。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , NaAc, 乙二醇 (EG), 乙醇 (99.7%),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , NaOH, HCl, 均为国产分析纯试剂; 3-氨丙基三乙基硅烷 (APTES): Sigma 公司; 聚丙烯酸 (PAA, WM 3000), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC HCl), N-羟基丁二酰亚胺 (NHS), 罗丹明 6G (R6G): 阿拉丁试剂公司; 超纯水 (18.2 M $\Omega$ )。

### 1.2 测试与表征

采用透射电子显微镜 (TEM) (JEM1230 型, 日本电子) 对所获得的粒子进行形貌、粒径和结构等特征的观察。利用 HH-15 振动样品磁强计 (VSM) (南京大学仪器厂, 南京百丁电子研究所) 对样品的磁性进行表征。用纳米粒度仪 (Malvern Zetasizer Nano S90, 英国 Malvern 公司) 对样品的粒径进行表征。用傅里叶变换红外 (FTIR) 光谱仪 (Bruker Vector-22, 德国) 对样品表面的官能团进行表征, 采用紫外分光光度计 (Purkinje General T-1901, 北京普析通用公司) 对 R6G 的浓度进行检测。

### 1.3 复合空心纳米粒子 PAA@ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 的制备

取 5 mmol 的  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  分散进 40 ml 的乙二醇中, 在超声的作用下加入 40 mmol 的 NaAc。将最终的混合液转移到 100 mL 内衬为聚四氟乙烯的高压釜

中, 200 °C 保持 10 h。反应结束后, 反应釜冷却至室温, 产物磁析、水洗、乙醇洗若干次, 在 60 °C 下真空干燥 10 h 得; 称取 0.100 g 上述纳米粒子于 100 mL 乙醇中, 超声分散 30 min。然后滴加 1.0 mL APTES 到以上混合溶液中, 室温下搅拌 7 h<sup>[11,12]</sup>, 即得到 APTES 修饰的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子备用; 取 100  $\mu\text{L}$  PAA 加入到 5 mL 的 pH=6.0 的 PBS 溶液中, 用 0.1 M 的 NaOH 溶液和 HCl 溶液将 pH 调节至 6.0, 然后加入 0.5 mmol 的 EDC HCl, 搅拌 10 min, 再加入 0.5 mmol 的 NHS, 搅拌 30 min, 最后加入 APTES- $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子 (10 mg), 在室温下搅拌反应 4 h。反应产物通过磁析、水洗、乙醇洗若干次, 最后在 60 °C 下真空干燥得到样品。

### 1.4 罗丹明 6G 的吸附与释放实验

标准情况下, 配制 25 mL  $0.3 \times 10^{-1}$  mol/L 的 R6G PBS 溶液, 取 20 mL 的 PBS 溶液, 加入 0.100 g 包覆 PAA 的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  复合纳米粒子, 超声分散 30 min。然后取 20 mL R6G 溶液加入到  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @PAA 纳米粒子溶液中, 混合均匀, 在 30 °C、300 r/min 的搅拌下, 吸附 30 min。然后去 10  $\mu\text{L}$  上清液加入到 10 mL 的容量瓶中, 定容后在 200~700 nm 下测定紫外可见光谱吸收谱, 最后得到吸附量。将吸附后的磁性复合粒子在 60 °C 下真空烘干, 然后称取 0.01 g 吸附后的复合粒子在 100 mL 的不同 pH 溶液中释放, 定时测定上清液的吸光度, 根据吸光度得到释放效率

### 1.5 数据分析

5 组不同浓度的罗丹明 6G (0.03、0.06、0.09、0.12、0.15 ( $\times 10^{-4}$  mol/L)) 在 200~700 nm 的波长范围进行紫外-可见光谱测试。R6G 的在波长为 526 nm 有最大吸收峰, 以此吸收峰的吸光度为计算依据, 根据不同浓度对应的吸光度, 得到 5 个点, 然后进行线性拟合, 得到一条拟合直线, 直线方程为  $A=7.80333c+0.0301$  ( $R^2=0.99966$ , A 为吸光度; c 为浓度 (单位:  $\times 10^{-4}$  mol/L)) 即标准曲线方程。如图 4A 所示。

## 2 结果与讨论

### 2.1 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @PAA 复合磁性粒子的制备原理

本实验采用简单的化学交联法制备  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @PAA 复合磁性粒子。用 APTES 在空心磁性纳米粒子表面进行修饰, 使其表面带上  $-\text{NH}_2$ , 成为亲水表面, 为下一步包覆准备, 如图 1 Route 1 所示。再用 EDC 盐酸

盐和 NHS 对 PAA 的羧基进行活化。在 PAA 溶液中加入一定量 APTES 修饰后的  $Fe_3O_4$  纳米粒子, 在室温下,

$Fe_3O_4$  纳米粒子表面修饰的伯胺迅速取代 NHS 基团, 与活化羧基形成稳定的酰胺键, 如图 1Route 2 所示。

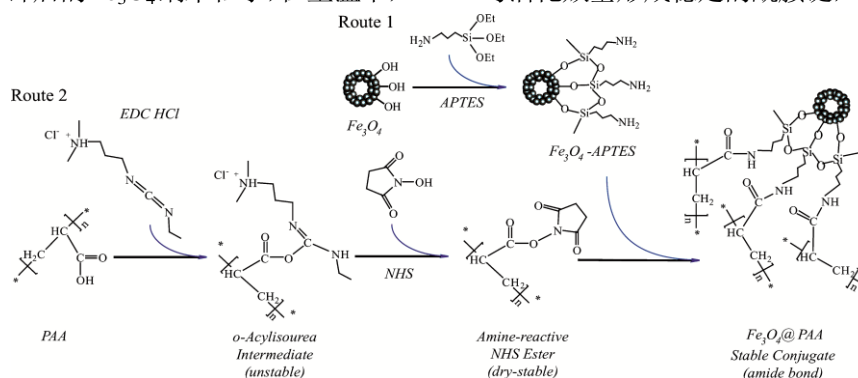


图 1  $Fe_3O_4@PAA$  复合磁性空心纳米粒子形成机理示意图

Fig.1 Schematic illustration of composite hollow  $Fe_3O_4@PAA$  magnetic nanoparticle formation

## 2.2 $Fe_3O_4@PAA$ 复合磁性粒子的表征

动样品磁强计对包覆前后的形貌粒径磁性进行表征。如图 2 所示, 对比图 A 可知, 图 B 包覆后粒子的空心结构也不明显, 说明表面的包覆层降低了电子透过率; 而图 D 的粒子分布图也可以看到, 包覆后的粒子的平均粒径增加, 说明有包覆层存在。用振动磁强计 (VSM) 测量了包覆前后的  $Fe_3O_4$  纳米粒子和  $Fe_3O_4@PAA$  纳米粒子的饱和磁化强度 ( $M_s$ ) 分别是 A 为 94.60 emu/g, B 为 125.00 emu/g, 说明包覆层降低了磁性材料的磁饱和强度<sup>[13,14]</sup>, 恰好能够说明 PAA 的存在。

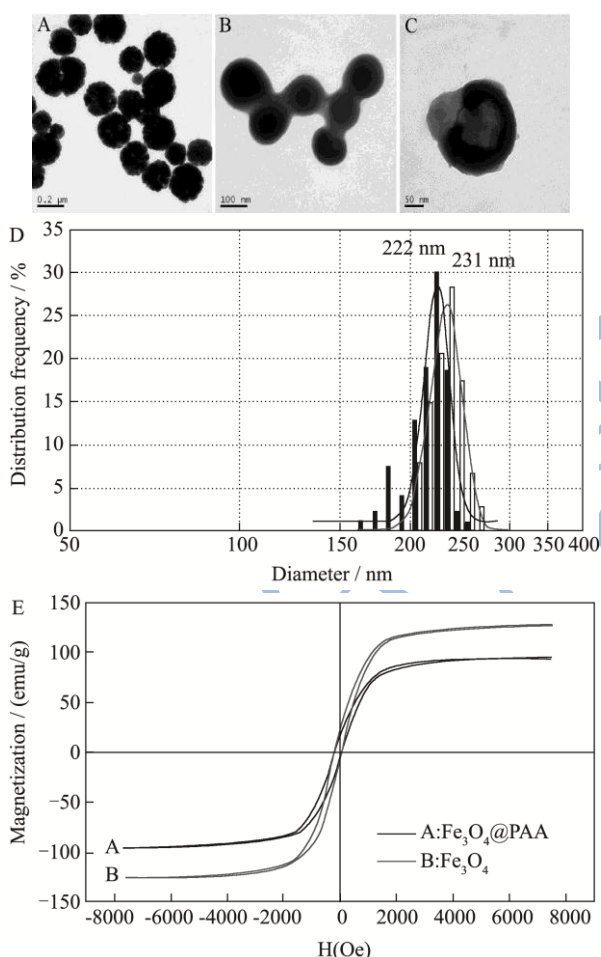


图 2 磁性纳米粒子包覆 PAA 前后的 TEM, 粒径分析图 (D) 和磁滞回线 (E), (A) 为包覆前, (B) (C) 为包覆后, (F) 为粒径分布图

Fig.2 TEM images, size distribution patterns (D) and hysteresis loops (E) of  $Fe_3O_4$  and  $Fe_3O_4@PAA$ , A, before coating; B, C after coating

实验采用透射电子显微镜、激光纳米粒度仪和振

## 2.3 $Fe_3O_4@PAA$ 复合磁性粒子的红外光谱分析

对  $Fe_3O_4@PAA$  复合磁性粒子用傅立叶红外光谱仪对表面的官能团进行表征。如图 6, 曲线 a 为空心磁性  $Fe_3O_4$  纳米粒子的红外光谱图, 在 584.89、1050  $cm^{-1}$ , 1424.32、1553.53 和 1640.77  $cm^{-1}$  处有吸收峰, 分别为 Fe-O、 $Fe_3O_4$ 、O-H, 羧酸盐和醛基的特征峰。曲线 b 为空心粒子表面修饰 APTES 后红外光谱图, 修饰上 APTES 后, Fe-O 吸收峰明显减弱, 而 1130, 1331.55, 1563.98  $cm^{-1}$  处的 Si-O, C-N, N-H 键的吸收峰出现, 说明磁粒表面修饰上 APTES。c 为包覆上 PAA 后的复合粒子的红外光谱图, 在 1731.85  $cm^{-1}$  处出现的强吸收峰, 与羧酸中 C=O 的吸收峰一致在 1627.12  $cm^{-1}$  的位置出现吸收峰, 其峰位置与采用羧基和氨基交联形成的酰胺键中 C=O 吸收峰一致, 可以初步说明出现酰胺键, 说明 PAA 通过化学键连接到  $Fe_3O_4$  表面。曲线 c (即复合  $Fe_3O_4@PAA$  粒子) 较曲线 a, b 在 1731.85 和 1627.12  $cm^{-1}$  处的吸收峰更强, 充分说明 PAA 被化学交联到  $Fe_3O_4$  磁粒表面。

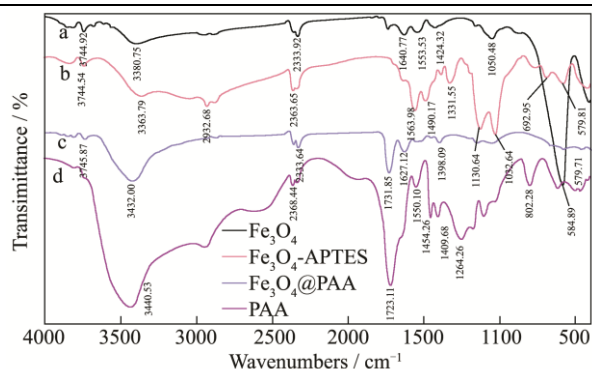


图3 红外光谱图(a) Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米粒子, (b) APTES- Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, (c) Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 复合纳米粒子, (d) PAA

Fig.3 FT-IR spectra of bare Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles (a), APTES-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (b), Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA composite nanoparticles, (c) and PAA (d)

### 2.4 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 纳米粒子吸附性能

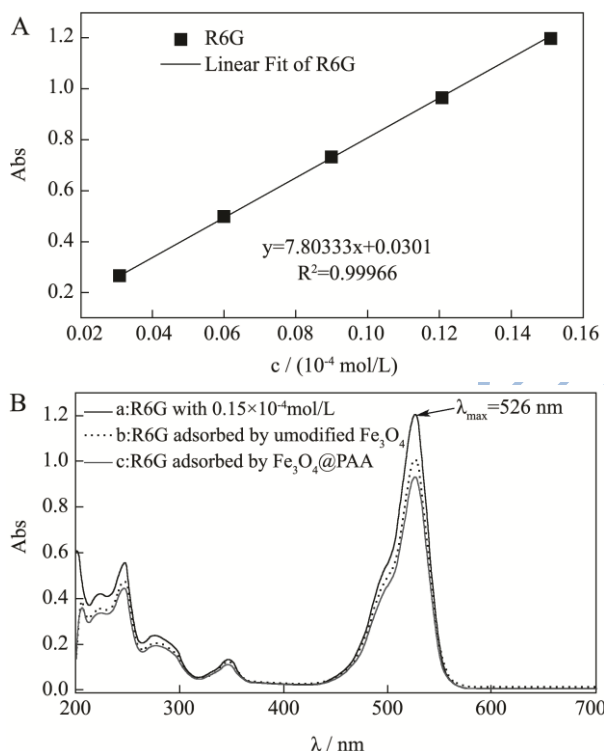


图4 R6G 的线性拟合 (A) 和 3 组不同浓度 R6G 的紫外可见吸收光谱图 (B) ( $\lambda_{max}=526\text{ nm}$ )

Fig.4 Linear fitting of R6G (A) and UV-Vis spectra of the three groups of R6G(B) ( $\lambda_{max} = 526\text{ nm}$ )

注: a: 浓度为  $0.15 \times 10^{-4}$  mol/L R6G 的吸光度, b: 空心 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 吸附后上清液吸光度, c: Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 吸附后上清液吸光度。

对 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 纳米粒子对 R6G 的吸附性能进行测定 ( $\lambda_{max}=526\text{ nm}$ ), 曲线 a 是 R6G 标准药物的紫外可见光谱吸收光谱图; 曲线 b 和曲线 c 分别为空心 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米粒子和 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 纳米粒子吸附 R6G 后

紫外可见吸收光谱; 根据标准曲线方程通过计算, 在这种吸附条件下, 1.00 g 未修饰的空心 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米粒子能够吸附 229.9 mg R6G, 1.00 g 修饰 PAA 的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 能够吸附 325.7 mg R6G, 说明空心 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米粒子具有一定药物负载能力, 而表面修饰 PAA 之后, 能提高药物的负载量。

### 2.5 pH 和吸附浓度对 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 纳米粒子

吸附性能的影响

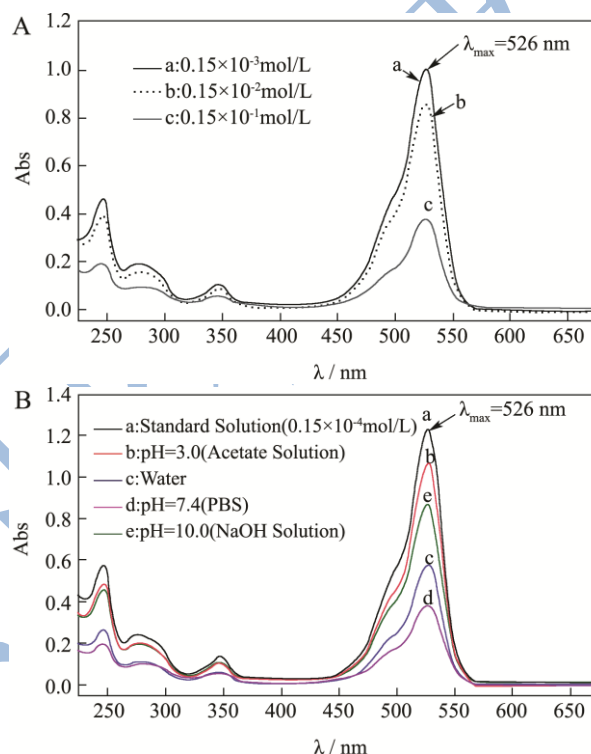


图5 不同条件下 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 吸附后上清液的紫外可见吸收光谱图 ( $\lambda_{max}=526\text{ nm}$ )

Fig.5 UV-Visible (Vis) spectra of the supernatant after absorption with Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA under different conditions ( $\lambda_{max} = 526\text{ nm}$ )

注: A: 吸附浓度, B: pH 值。

在 30 °C 下, 取 3 组不同量的 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 纳米粒子 (0.001 g、0.010 g、0.1 g) 分别加入 20 mL 浓度为  $0.15 \times 10^{-3}$ 、 $0.15 \times 10^{-2}$ 、 $0.15 \times 10^{-1}$  mol/L 的 R6G 缓冲溶液中吸附 30 min。如图 5A, 吸附浓度越高, 吸附量越大, 当吸附浓度为  $0.15 \times 10^{-1}$  时为吸附最佳浓度, 1.00 g Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 纳米粒子可以吸附 1011.1 mg。不同 pH 值对 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 纳米粒子的载药量也有影响, 在相同条件下, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 纳米粒子加入到不同 pH 环境的 R6G 溶液中, 吸附 30 min, 进行紫外吸光度检测。如图 5B 所示, 吸光度从大到小是: 标准浓度药物 > 醋酸溶液 (pH=3.0) > 氢氧化钠溶液 (pH=10.0) >

水 (pH=7.0) > PBS (pH=7.4), 说明 PBS 溶液中, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 纳米粒子对 R6G 的负载性能最好, 药物负载量达到 1011.1 mg/1.00 g 磁性粒子。

表 1 不同 pH 条件下 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 磁性粒子的 R6G 吸附量

Table 1 R6G loading capacity of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA magnetic particles at different pH values

pH 条件	醋酸 pH=3.0	水 pH=7.0	PBS pH=7.4	NaOH pH=10.0
吸光度	1.054	0.569	0.377	0.866
药物浓度 ( $\times 10^{-1}$ mol/L)	0.131	0.069	0.045	0.107
20 mL 溶液中剩余 R6G 的量/mg	125.501	66.103	42.589	102.508
0.100 g 粒子可吸 附药物的量/mg	18.202	77.600	101.114	41.195
1.0 g 粒子可吸附 2.0 g 药物的量/mg	182.02	776.00	1011.14	412.00

## 2.6 罗丹明(R6G)的体外释放性能研究

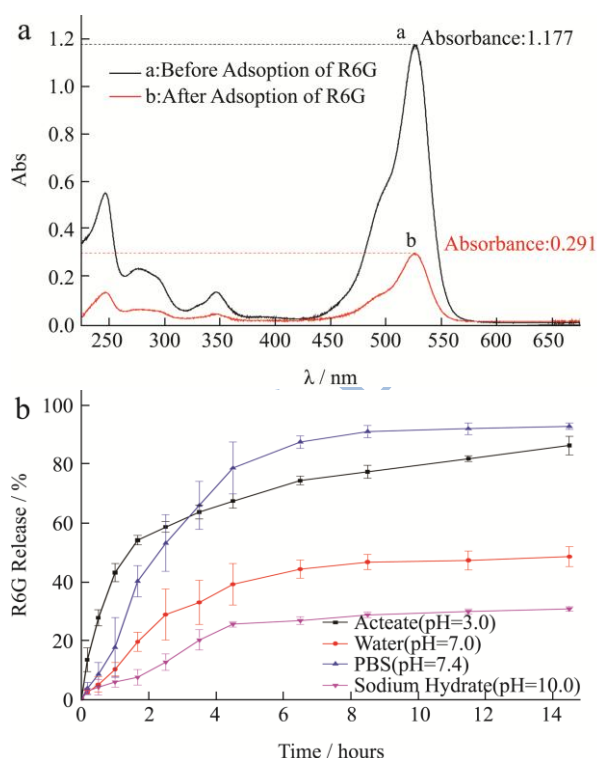


图 6 a. 最佳条件下 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 吸附前后上清液的紫外可见吸收光谱图 ( $\lambda_{max}=526$  nm), b. 不同 pH 条件下载药 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 复合粒子的 R6G 累积释放 (%)

Fig.6 a. UV-Vis spectra of the supernatant before and after absorption with Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA ( $\lambda_{max}=526$  nm), b. Cumulative R6G release (%) from Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA composite nanoparticles at different pH values

在最佳条件下, 测定 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PAA 纳米粒子吸光

度。如图 6, 吸附前纳米粒子的最大吸光度为 1.177, 其浓度为  $0.147 \times 10^{-1}$  mol/L, 可以得到 40 mL 溶液中 R6G 的含量为 281.611 mg; 吸附后吸光度为 0.291, 其浓度为  $0.033 \times 10^{-1}$  mol/L, 则溶液中的总含量为 64.061 mg。那么被吸附的 R6G 的质量为 217.549 mg, 则被吸附的 R6G 与磁性粒子的总量为  $100+217.549=317.549$  mg, 则每 10 mg 载药复合粒子里面含有 6.851 mg 的 R6G。将上述载药的复合粒子在不同 pH 溶液中 (37 °C) 下进行药物释放, 如图 6B 所示。在 pH=7.4 的 PBS 中, 平衡后释放率保持在 93% 以上; 而在酸性条件下释放时, 在 14 h 后释放率达到 86.5%。所以相比于纯水和碱性条件, 酸性条件和盐效应能够显著提高 R6G 的释放率。

## 2.7 罗丹明(R6G)的释放机理

对于 R6G 在不同酸碱度条件下释放率不同, 我们认为主要是 PAA 与溶剂和 R6G 之间的溶解性不同所致。对于有机高分子和溶剂而言, 如果其物质的溶解度参数相同, 我们可认为两种物质是相溶解的, 对于本实验 PAA 的水溶解性, 我们可以由 Hildebrand 公式 (1 式) 计算:

$$\delta = \rho \sum F_i / M \quad (1)$$

其中  $\delta$  为物质的溶解度参数,  $F_i$  为聚合物分子中各基团组成的摩尔引力常数,  $\rho$ 、 $M$  为聚合物的密度和链节分子量。

(1) 在酸性和中性条件下, 对于 PAA 而言, 可知其  $M=72.06$ ,  $\rho=1.20$  g/ml,  $\sum F_i=1399.83$ , 则可得到  $\delta=23.31$  (J/cm<sup>2</sup>)<sup>1/2</sup>, 而水的溶解度参数为 23.40 (J/cm<sup>2</sup>)<sup>1/2</sup>。它们具有相近的溶解度参数, 说以 PAA 具有非常好的水溶解性。对于罗丹明 6G 而言,  $\delta=21.77$  (J/cm<sup>2</sup>)<sup>1/2</sup>, 所以在酸性和中性条件下, PAA 与 R6G 都有较好的水溶解性, 并且 R6G 也能够 PAA 高分子层中更好的溶解和分散。

(2) 在碱性条件下, 对于 PAA 而言, 其表现为钠盐形式, 其  $M=94.04$ ,  $\rho=1.32$  g/ml,  $\sum F_i=1116.23$ ,  $\delta=15.67$  (J/cm<sup>2</sup>)<sup>1/2</sup>, 相对于酸性和中性条件, 其水溶性较差。PAA 在水溶液中不能很好地舒展, R6G 在 PAA 高分子中溶解性会变差, 致使 R6G 的释放更为缓慢。

结合图 6 不同酸碱条件下的释放曲线特征, 对复合粒子的药物释放机理进行初步推导, 我们认为是扩散控制体系中的一种基体 (Matrix) 体系, 则 R6G 的扩散速率可以有菲克第二定律 (2 式) 得出:

$$\partial C_i / \partial t = D_{ip} \partial^2 C_i / \partial z^2 \quad (2)$$

其中  $C_i$  为药物浓度,  $t$  为释放时间,  $D_{ip}$  为药物通过聚合

物与浓度无关的扩散系数,  $Z$  为药物通过聚合物的位移。

对于复合粒子中间的 R6G 扩散到复合粒子表面某一点看成平面膜, 当  $M_t/M_\infty < 0.6$  时, 则可以有 (3 式):

$$M_t/M_\infty = 4(D_{ip} t / \pi \delta^2)^{\frac{1}{2}} \quad (3)$$

其中  $M_\infty$  是完全释放的药物总量,  $M_t$  是时间  $t$  时药物释放总量。

$\delta$  为聚合物层厚度。可以看到, 释放效率  $M_t/M_\infty$  与时间  $t$  之间的关系并不是线性关系, 而是类似于第一象限的抛物线, 这与测得的释放曲线一致, 属于一级释放曲线。所以根据释放动力学曲线, 在实际的实验中, 可以通过调整复合粒子的形状、高分子层的厚度、药物负载的浓度等可以控制药物释放的效率, 以达到生物体内药物治疗的需要。

### 3 结论

采用化学交联法在 APTES 改性后的空心磁性纳米粒子表面包覆 PAA, 通过 TEM 的表征可以观察到  $Fe_3O_4$  纳米粒子表面存在聚合层, 而包覆后复合粒子的  $M_s$  饱和和磁强度明显降低, 说明包覆层降低了其磁饱和强度。然后对包覆的粒子进行表征和药物负载释放性能研究。在药物负载释放实验中, 当吸附浓度为  $0.15 \times 10^{-1} \text{ mol/L}$  时, 在 pH 为 7.4 的 PBS 缓冲溶液中, 药物负载性能最好, 药物负载量达到  $1011.1 \text{ mg}/1.00 \text{ g}$  磁性粒子。在药物释放实验中, 释放率达到 93.0%, 在酸性条件下释放效果也比较好, 释放率达到 86.5%, 是因为 PBS 的盐效应和醋酸的酸效应减弱了 R6G 和复合粒子表面的羧酸基的结合。综上所述, 实验所制备的复合  $Fe_3O_4@PAA$  纳米粒子具有较低的细胞毒性和较好的药物吸附、释放性能。

### 参考文献:

- [1] Xia Y N. Nanomaterials at work in biomedical research [J]. Nature Materials, 2008, 7(10): 758-760
- [2] Zhang L, Gu F X, Chan J M, et al. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments [J]. Clin. Pharm. Therapeut., 2008, 83 (5): 761-769
- [3] Liu Z, Robinson J T, Sun X M, et al. PEGylated nanographene oxide for delivery of water-insoluble cancer drugs [J]. Journal of the American Chemical Society, 2008, 130(33): 10876-10877
- [4] Wang J, Chen B, Chen J, et al. Synthesis and antitumor efficacy of daunorubicin-loaded magnetic nanoparticles [J]. International Journal of Nanomedicine, 2011, 2001(6): 203-211
- [5] 徐星星, 朱宏. 磁性纳米颗粒及其在生物医学领域中的应用 [J]. 磁性材料及器件, 2010, 41(5): 7-11  
XU Xing-xing, ZHU Hong. Magnetic nanoparticles and their applications in biomedicine [J]. Journal of Magnetic Materials and Devices, 2010, 41(5): 7-11
- [6] Latha S, Selvamani P, SenthilKumar C, et al. Formulation development and evaluation of metronidazole magnetic nanosuspension as amagnetic targeted and polymeric controlled drug delivery system [J]. Journal of Magnetism and Magnetic Materials. 2009, 321(10): 1580-1585
- [7] Isojima T, Lattuada M, Sande J B V, et al. Reversible clustering of ph- and temperature-responsive janus magnetic nanoparticles [J]. ACS Nano. 2008. 2(9): 1799-1806
- [8] Ge X, Zhang W, Lin Y, et al. Magnetic  $Fe_3O_4@TiO_2$  nanoparticles-based test strip immunosensing device for rapid detection of phosphorylated butyrylcholinesterase [J]. Biosensors and Bioelectronics, 2013, 50: 486-491
- [9] Zhao L, Liu H R, Wang F. Design of yolk-shell  $Fe_3O_4@PMAA$  composite microspheres for adsorption of metal ions and ph-controlled drug delivery [J]. Journal of Materials Chemistry, 2014
- [10] Omidirad R, Rajabi F H, Farahani B V. Preparation and in vitro drug delivery response of doxorubicin loaded paa coated magnetite nanoparticles [J]. Journal of The Serbian Chemical Societ, 2013, 78(10): 1609-1616
- [11] He Q G, Zeng L, Wu W, et al. Preparation and Magnetic Comparison of Silane functionalized Magnetite Nanoparticles [J]. Sensors and materials, 2010, 22(6): 285-291
- [12] 贺全国, 刘军, 黄春艳, 等. 磁性  $Fe_3O_4/Ag$  复合纳米粒子制备与抗菌性能 [J]. 稀有金属材料与工程, 2013, 42(10): 2169-2173  
HE Quan-guo, LIU Jun, HUANG Chun-yan, et al. Preparation and antibacterial activity of magnetic  $Fe_3O_4/Ag$  composite nanoparticles [J]. Rare Metal Materials and Engineering, 2013, 42(10): 2169-2173
- [13] Daou T J, Greneche J M, Pourroy G, et al. Coupling agent effect on magnetic properties of functionalized magnetite-based nanoparticles [J]. Chemistry of Materials, 2008, 20(18): 5869-5875
- [14] Angelatos A S, Wang Y, Caruso F. Probing the conformation of polyelectrolytes in mesoporous silica spheres [J]. Langmuir, 2008, 24(8): 4224-4230