

N,O-羧甲基壳聚糖磁性复合微球的制备与表征

Preparation and Characterization of Magnetic
N,O-carboxymethyl Chitosan
Composite Microspheres

马 烽^{1,2}, 陆丰艳², 秦 岩², 王 睿¹

(1 山东大学 环境科学与工程学院, 济南 250100;

2 齐鲁工业大学 化学与制药工程学院, 济南 250353)

MA Feng^{1,2}, LU Feng-yan², QIN Yan², WANG Rui¹

(1 School of Environmental Science and Engineering, Shandong

University, Jinan 250100, China; 2 School of Chemistry and

Pharmaceutical Engineering, Qilu University of

Technology, Jinan 250353, China)

摘要: 采用水热法制备出 NiFe_2O_4 磁性纳米粒子。以壳聚糖和氯乙酸为原料, 在碱性条件下制得 N,O-羧甲基壳聚糖。以羧甲基壳聚糖为骨架材料, 戊二醛作为交联剂, 采用乳化交联法制备出 N,O-羧甲基壳聚糖磁性微球。通过红外光谱、X 射线衍射、扫描电镜、热重分析以及交变梯度磁强计对材料的组成、结构、形貌、热性能和磁性能进行测试表征。结果表明: 合成的 NiFe_2O_4 为立方尖晶石结构, 粒径为 10~80nm, 饱和磁化强度为 $43.3\text{A} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$ 。制备的 N,O-羧甲基壳聚糖磁性微球为表面光滑的球形, 粒径为 6~25 μm , 微球中 NiFe_2O_4 的质量分数为 35.6%, 饱和磁化强度为 $14.3\text{A} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

关键词: 水热法; 铁酸镍; N,O-羧甲基壳聚糖; 乳化交联法; 磁性微球

doi: 10.11868/j.issn.1001-4381.2014.08.008

中图分类号: TB33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-4381(2014)08-0041-05

Abstract: The NiFe_2O_4 nanoparticles were synthesized by hydrothermal synthesis method. N,O-carboxymethyl chitosan (N,O-CMC) was obtained with chloroacetic acid and chitosan in alkaline condition. Magnetic N,O-carboxymethyl chitosan microspheres (magnetic N,O-CMC microspheres) were prepared by emulsion crosslinking method using carboxymethyl chitosan as matrix material and glutaraldehyde as a crosslinking agent. The compositions, structure, morphology, thermal stability and magnetic property of the materials were characterized by fourier transform infrared spectrometer (FT-IR), X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM), thermogravimetric analysis (TGA) and alternating gradient magnetometer (AGM). The results show that the NiFe_2O_4 particles have cubic spinel structure, the particle diameter is 10-80nm, saturation magnetization is $43.3\text{A} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$. The magnetic N,O-carboxymethyl chitosan microspheres are spherical shape and have smooth surface, the diameter is about 6-25 μm , mass fraction of NiFe_2O_4 nanoparticles in magnetic microspheres is 35.6%, and the saturation magnetization is $14.3\text{A} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$.

Key words: hydrothermal synthesis method; NiFe_2O_4 ; N,O-carboxymethyl chitosan; emulsion cross-linking method; magnetic microsphere

磁性纳米粒子的应用较为广泛, 如作为癌症化疗的药物传输系统^[1], 催化剂^[2], 磁性高热治疗的胶体介质^[3], 免疫测定^[4] 以及锂离子电池阳极材料^[5]。镍铁氧体 NiFe_2O_4 是一种软磁性材料, 由于其具有独特的

性质, 如典型的铁磁特性、低导电率、较高的电化学稳定性、催化性能、自然界中含量丰富等, 使其成为一种功能多样性的重要材料。合成 NiFe_2O_4 纳米粒子的化学方法有溶胶凝胶法^[6], 共沉淀法^[7] 以及水热

法^[8]等。

然而, NiFe_2O_4 纳米粒子对细胞的毒性很大, 限制了其在生物医学中的体内以及体外的使用。为了赋予其在生理条件下稳定、无毒, 以及功能化和靶向定位, 有必要对其进行修饰^[9]。磁性纳米粒子可以被一些物质包覆, 例如, 天然高分子淀粉^[10]、合成有机高分子 3-甲氧基硅烷-甲基丙烯酸酯、聚乙二醇甲基醚甲基丙烯酸酯的共聚物^[11]、硅^[12]以及金^[13]。赵红等^[14]制备出尺寸为 $1\sim 2\mu\text{m}$ 的可生物降解缓释微球, 这种微球可作为靶向血管多载体。它可减轻很多化疗药物的副作用。Zhang 等^[15]基于蒿种子胶和壳聚糖, 用悬浮交联技术制备出磁性复合微球, 用于磁性载体技术领域。

壳聚糖是一种阳离子聚合物, 在自然界中的含量仅次于纤维素。它不仅无毒、无污染、生物相容、可生物降解, 而且它是一种氨基多糖, 显示出有价值的生物、生理和药理性质。然而, 壳聚糖既不溶于有机溶剂, 也不溶于水, 限制了它的应用。N,O-羧甲基壳聚糖是壳聚糖的一种水溶性衍生物, 是葡萄糖单元上的氨基以及伯羟基被羧甲基取代的壳聚糖羧甲基化产物。它的表面同时含有一 COOH 和一 NH_2 两种基团, 除了能够溶于水, 还有许多优异的物理和生物学特性, 例如, 保湿性、成胶性以、良好的生物相容性、可被生物降解等优点, 所有这些使它成为一种非常有应用前景的生物材料。将羧甲基壳聚糖与纳米粒子相结合制备出的复合微球是一种同时具有磁响应与羧甲基壳聚糖优良性能的功能材料。

本工作采用水热法制备出 NiFe_2O_4 纳米粒子, 并且用 N,O-羧甲基壳聚糖将其包覆, 制备出 N,O-羧甲基壳聚糖磁性微球。另外, 通过红外光谱、X 射线衍射、扫描电镜、热重分析以及交变梯度磁强计对样品进行了表征。

1 实验

1.1 实验原料

壳聚糖, $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, Tween 80 以及 Span 80 均购自国药集团化学试剂有限公司。氯乙酸, $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 天津市大茂化学试剂厂。异丙醇, 天津市富宇精细化工有限公司。冰醋酸, 天津市化学试剂三厂。氢氧化钠以及戊二醛 25% 溶液购自天津市科密欧化学试剂有限公司。柠檬酸, 天津市河东区红岩试剂厂。25% 氨水, 莱阳经济技术开发区精细化工厂。液体石蜡, 莱阳市康德化工有限公司。无水乙醇, 天津惠瑞华化工科技有限公司。石油醚, 天津市百世

化工有限公司。丙酮, 山东省化工研究院。以上试剂中除了 Tween 80 与 Span 80 为化学纯, 壳聚糖为生化试剂外, 其他试剂均为分析纯。

1.2 N,O-羧甲基壳聚糖的制备

N,O-羧甲基壳聚糖由壳聚糖与氯乙酸在碱性条件下制备得到。首先, 用 13g NaOH 配制质量分数为 40% 的 NaOH 溶液, 量取此碱液质量的 80% 与 2.5g 壳聚糖混合加入到反应器中, 搅拌 1h 使其混合均匀, 置入 -19°C 冷冻, 20h 后取出室温解冻。加入 25mL 异丙醇, 室温搅拌 45min, 升温至 45°C 搅拌 30min, 再升温至 50°C , 在相同的时间间隔 5min, 分 5 次加入 10mL 溶有 13g 氯乙酸的异丙醇溶液, 加完之后升温至 60°C 反应 3h。接着, 将剩余的碱液一次性全部加入到反应器中, 1h 后结束反应。分离出上层清液。固体产物用 80% 乙醇溶液机械搅拌洗涤三次, 再用 95% 乙醇溶液洗涤两次。加入蒸馏水, 使产物充分溶解。用冰醋酸调节溶液 pH 值为 $7\sim 8$, 略偏碱性。加入无水乙醇, 使其沉淀。沉淀物用 95% 的乙醇溶液洗涤两次, 最后用无水乙醇洗涤一次。 60°C 下真空干燥, 即得到 N,O-羧甲基壳聚糖。

1.3 NiFe_2O_4 纳米粒子的制备

将化学计量 $(\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O})$ 与 $(\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O})$ 的摩尔比为 1:2 的 $(\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O})$ 和 $(\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O})$ 溶解于适量的水中, 用 25% 的氨水调节溶液 pH 为 7.5。将溶液强烈混合 2h, 保证混合均匀, 然后放到聚四氟乙烯反应釜中, 将反应釜的温度缓慢升高到 160°C , 保持整个体系在此温度下反应 15h。反应结束后, 将得到的棕色沉淀用超纯水和无水乙醇洗几次, 60°C 真空干燥得到 NiFe_2O_4 纳米粒子。

1.4 N,O-羧甲基壳聚糖磁性微球的制备

首先, 将 N,O-羧甲基壳聚糖溶于蒸馏水中。然后, 将 NiFe_2O_4 纳米粒子分散在羧甲基壳聚糖水溶液中, 得到稳定的磁流体, 作为分散相。含有 Span 80 与 Tween 80 的液体石蜡作为连续相。把由 NiFe_2O_4 纳米粒子和羧甲基壳聚糖组成的磁流体分散到连续相中。将制备的乳液搅拌 1h。戊二醛作为交联剂加入到乳液中反应 2h。反应结束之后过滤得到的产物, 使用石油醚、超纯水、无水乙醇以及丙酮洗涤在 50°C 真空干燥 12h, 得到 N,O-羧甲基壳聚糖磁性微球。

1.5 测试与表征

采用 IR prestige-21 红外光谱仪 (FT-IR) 对复合相变储能材料进行红外分析, 扫描波束范围为 $500\sim 4000\text{cm}^{-1}$; 利用 D8-ADVANCE 型 X 射线衍射仪对样品进行 XRD 测量, 衍射角范围为 $10\sim 90^\circ$, CuK_α 靶, $\lambda=0.15418\text{nm}$, 电压为 40kV, 电流为 40mA, 扫描速

率为 0.3s^{-1} 。用 Quanta200 环境扫描电子显微镜 (ESEM) 观察 N,O-羧甲基壳聚糖磁性复合微球进行喷金处理后的形貌;用 SUPRA™ 55 场发射扫描电子显微镜 (FESEM) 观察 NiFe_2O_4 进行喷金处理后的形貌;用 SDT-Q600 型热分析仪对样品进行热性能分析,升温速率为 $10^\circ\text{C}/\text{min}$;用 MicroMag™ Model 2900 型交变梯度磁强计 (AGM) 对样品的磁性能进行分析。

2 结果与讨论

2.1 红外光谱分析

图 1 为样品的红外光谱图。可以看出,a,b 曲线在 3431cm^{-1} 处的峰为壳聚糖中氨基和羟基的伸缩振动吸收峰。经过羧甲基化之后峰变宽,强度减弱。壳聚糖中 1654cm^{-1} 处酰胺 (I) 基团的伸缩振动峰、 1597cm^{-1} 处 N—H 基团的弯曲振动峰以及 1030cm^{-1} 处 O—H 的伸缩振动峰消失。除此之外,在羧甲基壳聚糖的红外谱图中,还可以看到 COO^- 的不对称以及对称伸缩振动峰 (1595cm^{-1} 和 1409cm^{-1})。这说明羧甲基化发生在壳聚糖的羟基与氨基位上。因此,制得的产物为 N,O-羧甲基壳聚糖。c,d 曲线中 $605, 416\text{cm}^{-1}$ 处的峰分别为 Ni—O 键和 Fe—O 键。在 1641cm^{-1} 处的弱峰可能是由吸附水的弯曲振动引起的。d 曲线中在 1514cm^{-1} 或 1382cm^{-1} 处的弱峰可能为羟基的弯曲振动,在 $1597, 1423\text{cm}^{-1}$ 处以及 $588, 410\text{cm}^{-1}$ 处分别为羧甲基壳聚糖以及 NiFe_2O_4 的特征峰。这些结果表明, NiFe_2O_4 已经被羧甲基壳聚糖成功包覆。

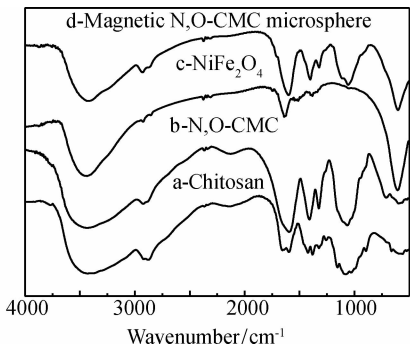


图 1 样品的红外谱图
Fig. 1 FT-IR spectra of the samples

2.2 XRD 分析

图 2 是壳聚糖,羧甲基壳聚糖, NiFe_2O_4 和 N,O-羧甲基壳聚糖磁性复合微球的 XRD 谱图。由 a 曲线可以看到,壳聚糖在 $2\theta=10.52^\circ$ 和 20.07° 处有两个衍

射峰。b 曲线显示羧甲基化之后,壳聚糖在 $2\theta=10.52^\circ$ 和 20.07° 处的典型衍射峰被明显削弱,并分别转移到 8.53° 以及 21.77° 处。由 c 曲线可以看出,它是尖晶石结构的 NiFe_2O_4 (JCPDS No. 10-325),由谱图的典型衍射峰形成的 (220), (311), (222), (400), (422) 以及 (511) 晶面表明了立方尖晶石结构的存在。通过水热法制备的纳米粒子所有的衍射峰与 NiFe_2O_4 的标准 PDF(10-325) 卡片契合良好。没有发现其他衍射峰,这证明制备出了纯的 NiFe_2O_4 。羧甲基壳聚糖磁性复合微球 (d 曲线) 与 NiFe_2O_4 的谱图类似,这表明 NiFe_2O_4 已经被引入到羧甲基壳聚糖磁性复合微球中。

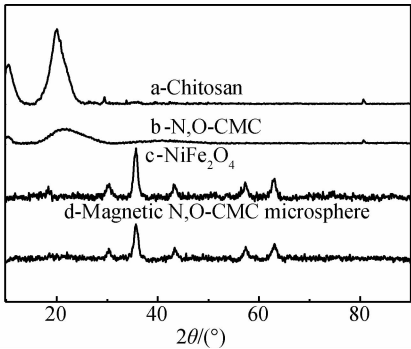


图 2 样品的 XRD 图谱
Fig. 2 XRD spectra of the samples

2.3 形貌分析

图 3 为 NiFe_2O_4 纳米粒子的 FESEM。图 4 为 N,O-羧甲基壳聚糖磁性复合微球的 ESEM 图。由图 3 可以看出,由水热法制备的 NiFe_2O_4 纳米粒子呈立方尖晶石结构,粒径处于 $10\sim 80\text{nm}$,有颗粒出现团聚现象,这是由于制备的粒子具备磁性引起的。由图 4 可以看出,制备的 N,O-羧甲基壳聚糖磁性复合微球为规则的球形,微球表面平滑,粒径为 $6\sim 25\mu\text{m}$ 。

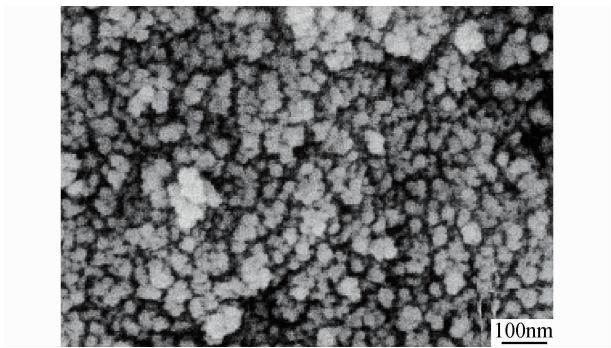


图 3 NiFe_2O_4 纳米粒子的 FESEM 图
Fig. 3 Micrograph of NiFe_2O_4 nanoparticles by FESEM

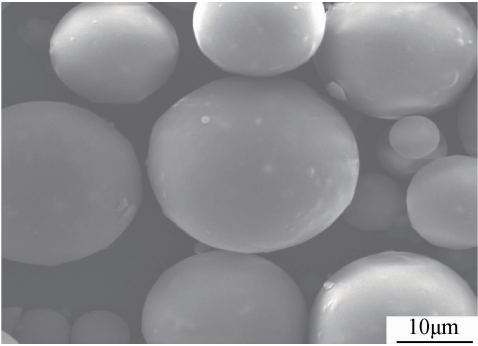


图 4 N,O-羧甲基壳聚糖磁性复合微球的 ESEM 图
Fig. 4 Photograph of magnetic N,O-carboxymethyl chitosan composite microspheres by ESEM

2.4 热重分析

图 5 为 NiFe_2O_4 纳米粒子和 N,O-羧甲基壳聚糖磁性复合微球的热重测试曲线图。由 a 曲线可以看到,在整个温度区间内,磁性纳米粒子的失重为 8.4%,这是由吸附水与结晶水的蒸发引起的。由 b 曲线可以看出,样品在一开始就受热蒸发出水分,当温度达到 110°C 时,失重约为 6.8%,这是由于吸附水、溶剂或者是聚合物相中小分子的消除引起的。从 $110\sim 200^\circ\text{C}$ 有一个平台后,在 $200\sim 500^\circ\text{C}$ 有连续的质量损失,这是由于羧甲基壳聚糖的分解引起的。样品受热分解后剩余的为 NiFe_2O_4 纳米粒子,其质量分数为 35.6%。

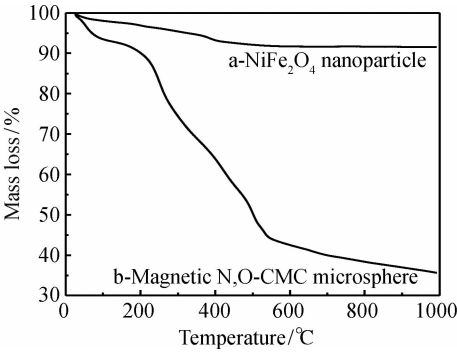


图 5 样品的 TGA 测试曲线
Fig. 5 TGA curves of the samples

2.5 磁性分析

图 6 为 300K 下 NiFe_2O_4 纳米粒子和 N,O-羧甲基壳聚糖磁性复合微球的磁滞回线。可知,二者的饱和磁化强度 M_s 分别为 $43.3, 14.3 \text{ A} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$ 。显然,N,O-羧甲基壳聚糖磁性复合微球的饱和磁化强度比 NiFe_2O_4 的低,这是由于 NiFe_2O_4 被有机物羧甲基壳聚糖包覆引起的。

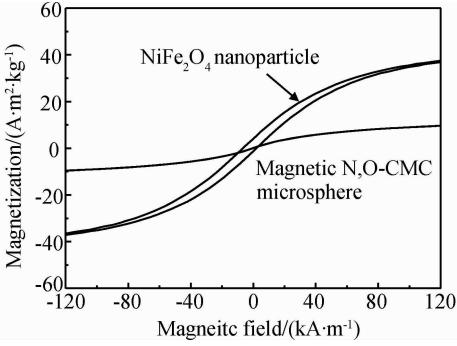


图 6 300K 下样品的磁滞回线
Fig. 6 Magnetic hysteresis loop curves of the samples at 300K

3 结论

- (1)采用水热法制备出 NiFe_2O_4 磁性纳米粒子,制备的 NiFe_2O_4 为立方尖晶石结构,粒径为 $10\sim 80\text{nm}$,饱和磁化强度为 $43.3 \text{ A} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$ 。
- (2)以壳聚糖和氯乙酸为原料,在碱性条件下制得 N,O-羧甲基壳聚糖。以羧甲基壳聚糖为骨架材料,戊二醛作为交联剂,采用乳化交联法制备出包覆磁性粒子的 N,O-羧甲基壳聚糖磁性复合微球。制备的复合微球为表面光滑的球形,粒径为 $6\sim 25\mu\text{m}$,微球中 NiFe_2O_4 的质量分数为 35.6%,饱和磁化强度为 $14.3 \text{ A} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

参考文献

[1] BARRETO A, SANTIAGO V R, MAZZETTO S E, et al. Magnetic nanoparticles for a new drug delivery system to control quercetin releasing for cancer chemotherapy[J]. Journal of Nanoparticle Research, 2011, 13(12): 6545—6553.

[2] PENG T, ZHANG X, LV H, et al. Preparation of NiFe_2O_4 nanoparticles and its visible-light-driven photoactivity for hydrogen production[J]. Catalysis Communications, 2012, 28: 116—119.

[3] FORTIN J, WILHELM C, SERVAIS J, et al. Size-sorted anionic iron oxide nanomagnets as colloidal mediators for magnetic hyperthermia[J]. Journal of the American Chemical Society, 2007, 129(9): 2628—2635.

[4] BRULS D M, EVERS T H, KAHLMAN J, et al. Rapid integrated biosensor for multiplexed immunoassays based on actuated magnetic nanoparticles[J]. Lab on a Chip, 2009, (24): 3504—3510.

[5] ZHAO H, ZHENG Z, WONG K W, et al. Fabrication and electrochemical performance of nickel ferrite nanoparticles as anode material in lithium ion batteries[J]. Electrochemistry Communications, 2007, 9(10): 2606—2610.

[6] AHLAWAT A, SATHE V G, REDDY V R, et al. Mossbauer, Raman and X-ray diffraction studies of superparamagnetic

- NiFe₂O₄ nanoparticles prepared by sol-gel auto-combustion method[J]. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2011, 323(15): 2049—2054.
- [7] SIVAKUMAR P, RAMESH R, RAMANAND A, et al. Synthesis and characterization of NiFe₂O₄ nanoparticles and nanorods[J]. Journal of Alloys and Compounds, 2013, 563: 6—11.
- [8] CHENG Y, ZHENG Y, WANG Y, et al. Synthesis and magnetic properties of nickel ferrite nano-octahedra[J]. Journal of Solid State Chemistry, 2005, 178(7): 2394—2397.
- [9] QIN J, LAURENT S, JO Y S, et al. A high performance magnetic resonance imaging T2 contrast agent[J]. Advanced Materials, 2007, 19(14): 1874—1878.
- [10] KIM D K, MIKHAYLOVA M, WANG F H, et al. Starch-coated superparamagnetic nanoparticles as MR contrast agents[J]. Chemistry of Materials, 2003, 15(23): 4343—4351.
- [11] LEE H, LEE E, KIM D K, et al. Antibiofouling polymer-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles as potential magnetic resonance contrast agents for *in vivo* cancer imaging[J]. Journal of the American Chemical Society, 2006, 128(22): 7383—7389.
- [12] SANTRA S, TAPEC R, THEODOROPOULOU N, et al. Synthesis and characterization of silica-coated iron oxide nanoparticles in microemulsion; the effect of nonionic surfactants[J]. Langmuir, 2001, 17(10): 2900—2906.
- [13] KOUASSI G K, IRUDAYARAJ J. Magnetic and gold-coated magnetic nanoparticles as a DNA sensor[J]. Analytical Chemistry, 2006, 78(10): 3234—3241.
- [14] ZHAO H, JEFFREY G, URS O H. Process and formulation variables in the preparation of injectable and biodegradable magnetic microspheres[J]. Biomagnetic Research and Technology, 2007, 6(2): 1—11.
- [15] ZHANG J, ZHANG S T, WANG Y P, et al. Composite magnetic microspheres: preparation and characterization[J]. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2007, 309(2): 197—201.
-
- 基金项目:**山东省博士后创新项目专项资助资金(200903051);山东省科技计划资助项目(2006GG2203027, 2010G0020324);济南市高校自主创新计划资助(201004049)
- 收稿日期:**2014-04-08; **修订日期:**2014-05-26
- 通讯作者:**马烽(1967—),男,教授,博士,从事多相传热与化工新材料方面研究工作,联系地址:山东省济南市长清区大学路 3501 号齐鲁工业大学化学与制药工程学院(250353),E-mail:mafengch@163.com
-