

新型肿瘤热疗用温敏凝胶的制备与表征

刘爱红¹, 孙康宁², 李爱民²

(1. 黄石理工学院化学与材料工程学院, 湖北 黄石 435003; 2. 山东大学液态结构及其遗传性教育部重点实验室, 山东省工程陶瓷重点实验室, 山东 济南 250061)

摘要: 采用化学共沉淀结合水热处理的方法, 控制一定的反应条件, 制备了碳纳米管/四氧化三铁(CNTs/Fe₃O₄)热种子材料, 然后以壳聚糖温敏凝胶为载体, 将CNTs/Fe₃O₄复合材料分散到凝胶中, 制备出微波靶向热疗用碳纳米管-四氧化三铁-壳聚糖温敏凝胶。碳纳米管复合热种子材料在凝胶体系中分布均匀, 与载体不发生化学反应, 25 W下辐照10 min, 当CNTs/Fe₃O₄复合材料的质量浓度为20 mg/mL时, 体系温度在初始温度基础上升高了38.7℃, 在微波场中具有良好的产热能力, 可以满足微波热疗的要求。

关键词: 碳纳米管; 四氧化三铁; 壳聚糖; 温敏性; 热效应

中图分类号: R318.08

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2010)04-0054-03

Preparation and characterization of a novel thermosensitive gels for tumor hyperthermia

LIU Ai-hong¹, SUN Kang-ning², LI Ai-min²

(1. School of Chemical and Materials Engineering, Huangshi Institute of Technology, Huangshi 435003, China;

2. Key Laboratory for Liquid Structure and Heredity of Materials of the Ministry of Education,

Shandong Provincial Key Laboratory of Engineering Ceramics, Shandong University, Jinan 250061, China)

Abstract: A CNTs/Fe₃O₄ thermo-seed material is prepared by a simple and effective coprecipitation and hydrothermal treatment, then carbon nanotubes composite-chitosan thermosensitive gels are prepared and characterized. In this system chitosan thermosensitive gels are used as the carrier with CNTs/Fe₃O₄ dispersed in it. CNTs composite are dispersed homogeneously in the carrier, and there are no chemical reactions between CNTs composite and gels components. Nano thermal-seed materials has a good heat production capacity in the microwave field, and are distributed uniformly in the gel system. Under these conditions such as microwave radiation of 25 W for 10 minutes and 20 mg/mL of CNTs/Fe₃O₄, the temperature of the system can be increased by 38.7℃. The result indicates that the thermosensitive gels have significant potential for application in electromagnetic wave absorption in tumor hyperthermia.

Key words: carbon nanotube; iron oxide; chitosan; thermosensitivity; thermal effect

吸波性能优异、高产热率、生物相容性好的新型肿瘤热疗^[1]用热种子材料, 可实现微波靶向定位热疗, 将为肿瘤的医治开辟一条高效的新途径。碳纳米管(CNTs)具有良好的吸波性能和热学性能, 作为热种子材料在微波肿瘤靶向热疗中具有广阔前景, 而四氧化三铁是一种重要的尖晶石铁氧体, 它在肿瘤磁靶向治疗、受控药物释放以及磁流体等领域也具有广泛的应用^[2-6]。将碳纳米管热种子复合材料快捷、方便地输送至肿瘤病灶, 并使之在肿瘤部位弥散均匀, 是实现微波靶向热疗的关键, 也是该技术走向临床应用的基础。壳聚糖-甘油磷酸盐温敏凝胶系统是最近几年才被提出的新型给药系统, 具有保存条件下以溶液状态存在、但给药后因用药部位温

度达到37℃而立即发生相转变形成半固体凝胶的特性^[7-10]。笔者采用壳聚糖温敏凝胶作为碳纳米管热种子复合材料的载体, 将CNTs/Fe₃O₄热种子材料分散到凝胶中, 充分利用壳聚糖温敏凝胶的可注射特性及不可逆性(便于将热种子材料植入病变部分), 并分析其热效应, 以确定该体系是否满足特定频率微波热疗的要求。

1 实验部分

1.1 实验原料

壳聚糖, 济南海得贝海洋生物工程有限公司; β-甘油磷酸钠(β-GP), 进口分装, 北京拜尔迪生物公司; 多壁碳纳米管, 深圳纳米港有限公司, 经过混

收稿日期: 2009-12-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(50672051)和黄石理工学院科研项目(09yjz01R)共同资助

作者简介: 刘爱红(1981-), 女, 博士, 主要从事功能材料的研究, aihong1981@yahoo.com.cn。

酸纯化处理; FeCl_3 、 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、 NaOH 、盐酸、十二烷基磺酸钠(SDS),均为分析纯。自制去离子水。

1.2 实验步骤

用共沉淀法结合水热处理制备出 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米复合材料。首先将 FeCl_3 和 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 按一定的摩尔比分别溶解于去离子水中。将一定量的 CNTs 与 SDS 混合,经超声分散 2 h 获得表面改性的 CNTs 悬浮液,将其与 FeCl_3 溶液混合超声分散 0.5 h 使之形成均匀混合溶液,然后在氮气保护下,将 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 溶液加入上述混合溶液中并且剧烈地机械搅拌使之混合均匀,然后缓慢滴加 NaOH 溶液调节体系的 pH 为 12,继续搅拌反应 2 h,制得复合材料的前驱物。前驱物经静置,沉降,陈化 24 h,将沉淀物置于反应釜中水热处理,然后将所得产物洗涤至中性,进行真空干燥,研磨,过筛,制得 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米复合材料。

将脱乙酰度为 95% 的壳聚糖 90 mg 溶于 4.5 mL 0.1 mol/L 盐酸中,磁力搅拌,得澄清溶液。分别加入 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ (CNTs 质量分数 10%) 复合材料,超声分散 2 h,将 500 mg β -GP 溶于 0.5 mL 去离子水中,配成溶液,滴加至壳聚糖溶液中,边滴边搅拌。用饱和的磷酸氢二钠溶液调节溶液 pH 至 7.0,然后放入 37℃ 恒温水浴中,使其凝胶化,约 3 min 便可完成凝胶化过程。所有试样在室温下都具有较低黏度,可以用 20 号标准针头注射。当试样加热到 37℃ 时,黏度增大,由流体状态转变为不流动的凝胶状态。

1.3 产物表征

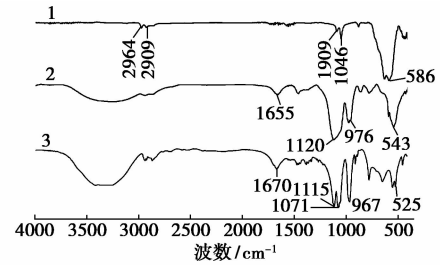
采用德国 HAAKE RheoStress RS75 流变仪对温敏凝胶的流变学性能进行测试。采用场发射扫描电镜,观察凝胶表面的微观结构形态。使用 Avatar 370 红外光谱仪(FT-IR)分析粉体的有机官能团的结构组成,KBr 压片法。热效应观察方法:在室温下将溶胶状的温敏凝胶置入 3 个 1.5 mL 的塑料离心管中,置于 37℃ 的水浴中,使其凝胶化,用微波治疗仪圆形理疗探头辐照,用美国 Phytemp 公司生产 IT-18 铜-康铜 T 型插入式热电偶探头进行测温。

2 实验结果讨论

2.1 IR 结果分析

图 1 是 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 温敏凝胶的红外光谱图, $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 温敏凝胶的红外光谱中含有空白凝胶和 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 复合材料的特征峰。586 cm^{-1} 为 Fe_3O_4 特征吸收峰。在 3 416 cm^{-1} 和 1 670 cm^{-1} 的

吸收带随着 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 加入而减弱,并且趋于平坦,这表明氨基与加入的 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 复合材料粒子有相互作用,形成了配位键。由于配位键的形成,氨基中 N 电子的电子云发生迁移,导致了 N—H 的减弱,同时导致伸缩振动和弯曲振动的能量降低,所以 N—H 吸收峰随着 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 复合材料粒子的加入向低频方向移动。推断 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 的加入影响了原来凝胶互穿网络结构的形成,在二者的相互链段之间形成了氢键。



1— $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$; 2— $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 凝胶; 3—CS/ β -GP 凝胶

图 1 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 温敏凝胶的红外光谱图

2.2 微观形貌分析

图 2 为利用扫描电子显微镜得到的 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 温敏凝胶微观形貌。凝胶结构比较松散,有大量贯通孔,网络结构明显,由此可见 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 复合材料加入后原始凝胶的规则的网状结构保持基本完整。冷冻干燥后 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 位于凝胶片层结构中且分散均匀,无明显的团聚体。在孔洞中没有 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 复合材料的存在。

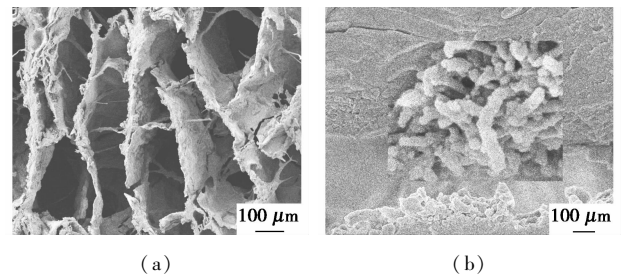


图 2 $\text{CNTs}-\text{Fe}_3\text{O}_4-\text{CS}$ 温敏凝胶微观形貌

2.3 流变性能分析

图 3 是 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 凝胶体系流变性能曲线,加入 $\text{CNTs}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ 后制备的凝胶仍然具有温敏特性,凝胶转变点在 28℃ 附近。碳纳米管温敏凝胶体在低于 28℃ 时, $G' < G''$ 呈现液体的性质,在高于 28℃ 时, $G' > G''$ 呈现凝胶的性质。由图 3(b) 频率扫描曲线可以看到,在 10℃ 时 $G' < G''$ 呈现液体的性质,在 37℃ 时, G' 比 G'' 高出 1 个数量级,并且受频率的影响不大,说明在 37℃ 时已经形成了典型的凝胶

网架结构。

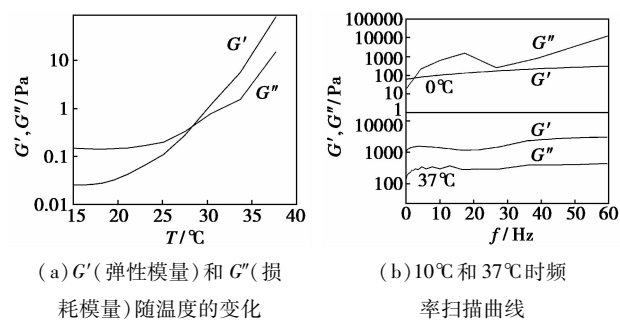


图 3 CNTs- Fe_3O_4 -CS 凝胶体系流变性能曲线

2.4 热效应结果分析

图 4 是在 CNTs/ Fe_3O_4 (CNTs 质量分数 10%) 温敏凝胶在保温材料中, 25W 下辐照 10 min 时的热效应曲线。随着 CNTs/ Fe_3O_4 在凝胶中含量的增加, CNTs/ Fe_3O_4 温敏凝胶的热效应越来越显著, 但是 CNTs/ Fe_3O_4 含量过高会造成凝胶的黏度过大, CNTs/ Fe_3O_4 在凝胶中的分布不均匀, 其中当 CNTs/ Fe_3O_4 的质量含量为 20 mg/mL 时, 温度升高 38.7°C。

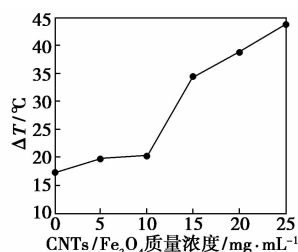


图 4 CNTs- Fe_3O_4 -CS 温敏凝胶的热效应曲线

CNTs 复合材料加入到 CS 溶液中后, 通过超声分散结合机械搅拌的方法, 使 CNTs 复合材料均匀分散在 CS 溶液中, 在这一过程中 CS 因为静电吸引的作用被吸附在 CNTs 复合材料的表面, 形成松散的包覆层; 随着 GP 的加入, 弱碱作用使 GP 上的磷酸盐和壳聚糖上的胺基相互吸引而使甘油部分暴露, 壳聚糖链分离, 所以壳聚糖在较高的 pH 之下仍然保持液态。加热后, 由于疏水键和氢键的引力大于链间的静电排斥力, 壳聚糖链间的部分片段发生物理结合, 从而出现凝胶化。此时 CNTs 复合材料被紧密包覆在 CS 之中, 形成稳定的核壳结构。

3 结语

碳纳米管/四氧化三铁热种子复合材料的加入在一定程度上破坏了凝胶的网络结构, 使温敏凝胶

的初始凝胶温度升高, 但是仍然具有温敏特性, 流变学测试表明: 在 10°C 时该体系 $G' < G''$ 呈现液体的性质, 在 37°C 时, 该体系 $G' > G''$ 呈现凝胶的性质, 并且随着剪切频率的改变, G' 和 G'' 曲线平直, 受频率的影响不大, 说明 37°C 时已经形成完美的稳定的凝胶结构。碳纳米管热种子复合材料在凝胶体系中分布均匀, 在微波场中具有良好的产热能力。25 W 下辐照 10 min 时, 当 CNTs/ Fe_3O_4 的质量浓度为 20 mg/mL 时, 温度升高 38.7°C; 并且凝胶温度升高幅度随微波辐照功率增加而增大, 说明该体系可以满足微波热疗的要求。

参考文献

- [1] Gilchrist R K, Medal R, Shorey W D, *et al.* Selective inductive heating of lymph nodes[J]. *Annals of Oncology*, 1957, 146(4): 595-606.
- [2] Eniu D, Cacaina D, Coldea M, *et al.* Structural and magnetic properties of $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2\text{-Fe}_2\text{O}_3$ glass-ceramics for hyperthermia[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, 293: 310-313.
- [3] Hilger I, Fruhauf K, Andra W, *et al.* Heating potential of iron oxides for therapeutic purposes in interventional radiology[J]. *Academic Radiology*, 2002, 9(2): 198-202.
- [4] Park J H, Im K H, Lee S H, *et al.* Preparation and characterization of magnetic chitosan particles for hyperthermia application[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, 293: 328-333.
- [5] Kim D H, Lee S H, Kim K N, *et al.* Temperature change of various ferrite particles with alternating magnetic field for hyperthermic application[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, 293: 320-327.
- [6] Kim D H, Lee S H, Kim K N. Cytotoxicity of ferrite particles by MTT and agar diffusion methods for hyperthermic application[J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, 293: 287-292.
- [7] Chenite A, Chaput C, Wang D, *et al.* Novel injectable neutral solutions of chitosan from biodegradable gels in situ[J]. *Biomaterials*, 2000, 21: 2155-2161.
- [8] Ruel-Gariepy E, Chenite A, Chaput C, *et al.* Characterization of thermosensitive chitosan gels for the sustained delivery of drugs[J]. *Int J Pharm*, 2000, 203: 89-98.
- [9] Jarry C, Chaput C, Chenite A, *et al.* Effects of steam sterilization on the thermogelling chitosan-based gels[J]. *J Biomed Mater Res*, 2001, 58(1): 127-135.
- [10] Ruel-Gariepy E, Shive M, Bichara A, *et al.* A thermosensitive chitosan-based hydrogel for the local delivery of paclitaxel[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 57: 53-63. ■