

# $\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁性纳米复合物 作为药物载体的研究进展

李乡跃, 朱宏\*

(南京工业大学材料科学与工程学院, 纳米生物技术研究所, 江苏南京 210009)

**摘要:**  $\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性纳米复合物是一种新型的功能复合物, 作为药物载体可控制药物在病灶部位释放, 且可利用壳层环糊精的疏水性空腔来增加药物的生物利用度及改善药物的性能等。介绍了  $\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性复合物的合成方法及其作为药物载体的载药机制, 最后结合自身的研究情况展望了其未来的发展趋势。

**关键词:** 环糊精; 磁性纳米复合物; 包合物; 药物载体

**中图分类号:** TB333

**文献标志码:** A

**文章编号:** 0253-4320(2013)03-0021-04

## Research progress on $\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ magnetic nanocomposites as drug carrier

LI Xiang-yue, ZHU Hong\*

(Nano-Biotechnology Research Institute, College of Materials Science and Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing 210009, China)

**Abstract:**  $\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$  magnetic nanocomposites is a new type of functional composite. As drug carrier, it can control the drug release in focal areas, and can use the hydrophobic cavity of Shell cyclodextrin to increase bioavailability of drug and improve the performance of the drug and so on. This article mainly described the synthetic method of  $\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$  magnetic complexes and its drug-loaded mechanism as drug carrier. At last, according to ourselves research, its development tendency was prospected.

**Key words:** cyclodextrin; magnetic nanocomposites; inclusion complexes; drug carrier

20世纪80年代初期, 磁性纳米颗粒由于其独特的磁性、靶向性以及良好的生物相容性受到国内外学者的广泛关注。在肿瘤热疗、磁靶向药物释放以及磁共振成像等方面有着非常广阔的应用<sup>[1-3]</sup>。

环糊精本身就是一种纳米级的超分子化合物, 由于其独特的内疏、外亲水型空腔结构, 在医药领域有着很广泛的应用。环糊精修饰  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性纳米颗粒形成一种新型的核壳结构功能复合物。这种复合物用作药物载体, 可控制药物分子在其靶向器官或组织进行释放, 减小药物分子的毒副作用以及对正常细胞的伤害, 减少药物的用量, 提高药物利用率; 克服了磁性颗粒的生物利用度低、载药量低的缺点; 还可利用环糊精的疏水性空腔来增加药物的生物利用度, 改善药物的不良性能。此外, 这种新型复合物的磁核可以对外加的磁场响应和感知, 复合物的壳层环糊精活性基团具有分子识别能力, 能够与特异性靶向分子结合, 实现双重靶向的效果, 大大改善了原有的磁靶向载药系统性能, 是一种很有应用价值的靶向载体材料, 拓宽了  $\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性纳米复合物在药物领域的应用。

## 1 $\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁性复合物

### 1.1 $\beta$ -CD 的化学修饰

环糊精作为包合主体具有一定的限制性, 例如缺少酶体上的有效功能点, 需要引入一定的功能基团(氨基或者羧基等)<sup>[4-5]</sup> 修饰, 增加其分子识别能力, 能够与  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁性纳米颗粒连接, 同时可以偶联特异性的导向分子, 如单克隆抗体、特异性配体等。另外, 环糊精在水中的溶解度较小, 使其应用受到一定的限制。因此, 对环糊精进行适当的化学修饰, 使其成为性能优异的环糊精功能主体是十分必要的。

环糊精的化学修饰主要是取代伯羟基和仲羟基或伯羟基和仲羟基上的氢原子, 通过化学反应生成醚基(—O—)、酯基(—COO—)等, 或者进一步转化成其他活性基团。而不同位置上的伯、仲羟基反应性能有所差异。一般认为,  $\beta$ -CD 上的各羟基反应活性大小顺序为 6-OH > 2-OH > 3-OH; 酸性强弱顺序则为 2-OH > 3-OH > 6-OH。所以, 根据此顺序适当地控制反应条件可得到一定的环糊精衍生物。

收稿日期: 2012-10-22; 修回日期: 2013-01-05

作者简介: 李乡跃(1988-), 男, 硕士生; 朱宏(1960-), 男, 教授, 长期从事纳米生物材料研究, 通讯联系人, 025-83587231, 544936376@qq.com。

## 1.2 磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的表面修饰

表 1 修饰磁性纳米颗粒的不同表面修饰剂

| 表面修饰剂                | 作用                           |
|----------------------|------------------------------|
| 壳聚糖 <sup>[6]</sup>   | 提高生物相容性,引入生物活性官能团            |
| 葡聚糖 <sup>[7]</sup>   | 提高生物相容性、血液循环时间,稳定胶体溶液        |
| 硅烷偶联剂 <sup>[8]</sup> | 引入多种活性官能团,防止团聚,提高水溶性         |
| 脂肪酸 <sup>[9]</sup>   | 引入功能性的羧端基,胶体稳定               |
| 无机分子 <sup>[10]</sup> | 分散稳定性提高,利于表面偶联生物配体           |
| 聚乙二醇 <sup>[11]</sup> | 增加生物相容性,延长血液循环时间,提高颗粒进入细胞的效率 |
| 白蛋白 <sup>[12]</sup>  | 提高生物相容性和功能性                  |

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性纳米颗粒具有独特的磁性、靶向性以及无毒性等特点,但由于其较高的比表面能,没修饰过的磁性纳米颗粒很容易团聚,导致粒径变大,失去超顺磁性,颗粒间的磁性吸引再加上范德华力引起的絮凝,使其不能在人体内使用,所以必须对

Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性纳米颗粒进行表面修饰。一方面提高磁性纳米颗粒分散性降低团聚,另一方面引入新的基团利于连接环糊精分子,形成表面环糊精功能化的磁性纳米颗粒。表 1 列出了几种常用的修饰磁性纳米颗粒的表面修饰剂。

### 1.3 β-CD/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性复合物合成

β-CD/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性复合物的合成主要是通过对环糊精和磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 分别进行功能化修饰,使之得到稳定、高效的活性基团,通过基团之间的共价、离子、自由基聚合等反应将二者链接到一起,得到两者的复合物。常见的合成方法如下。

#### 1.3.1 共价缩合反应

Li 等<sup>[13]</sup> 利用阿拉伯胶中的羧基与磁性纳米颗粒表面的羟基发生共价缩合反应,得到表面氨基化的磁性纳米颗粒,再用柠檬酸修饰磺丁醚-β-CD,制得羧基化的环糊精,最后通过两者的氨基与羧基共价缩合反应链接。如图 1 所示。

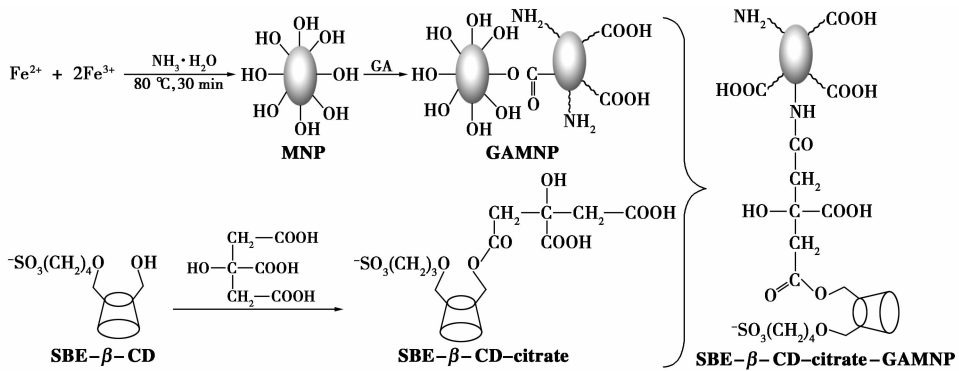


图 1 SBE-β-CD-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 合成路线图

#### 1.3.2 交联反应

Li 等<sup>[14]</sup> 制备了交联 β-CD/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合纳米颗

粒。以离子型羧甲基-β-CD 为表面修饰剂对磁性纳米 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 进行了修饰,通过羧基与羟基共价缩合

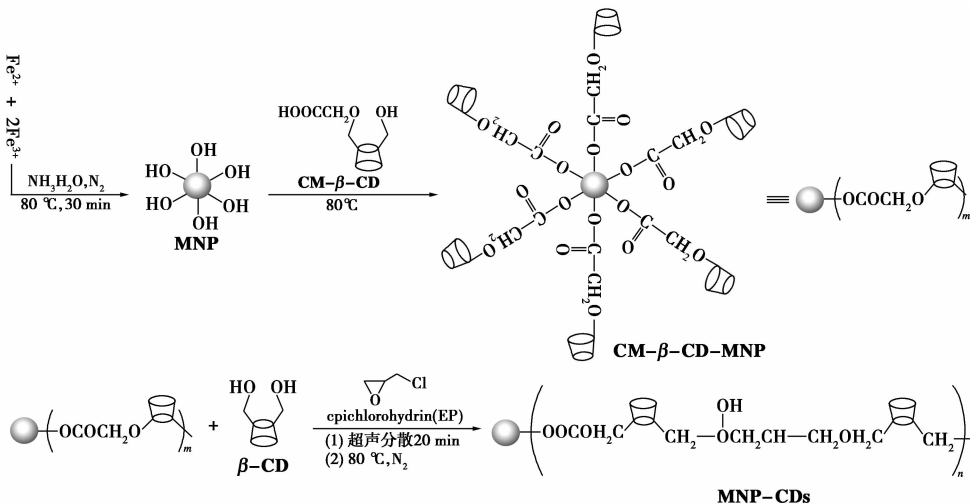


图 2 交联 β-CD 聚合物/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 复合纳米颗粒的合成路线图

反应制得羧甲基 $\beta$ -CD- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 。再以环氧氯丙烷为交联剂,在 $\beta$ -CD的碱性溶液中,氮气保护,在磁性纳米 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 颗粒表面进行交联反应。如图2所示。

### 1.3.3 分子间作用力吸附

袁子龙等<sup>[15]</sup>采用两步法,首先制得 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁性纳米颗粒溶胶,调节体系pH后,按一定比例缓慢均匀加入 $\beta$ -CD,于70℃水浴中连续反应30 min制得两者复合物。如图3所示。

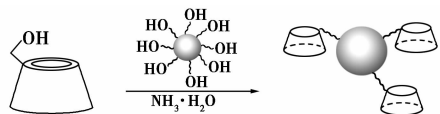


图3 分子间作用力制备 $\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$

## 2 $\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁性复合物的载药机制

### 2.1 载药方法

磁性 $\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 载药时,利用壳层的环糊精空腔结构对药物进行包合形成包合物。根据药物的不同性质包合方法不同,如表2。

表2 包合物制备方法

| 制备方法                   | 适用范围                 | 优点                 | 举例   |
|------------------------|----------------------|--------------------|------|
| 冷冻干燥法 <sup>[16]</sup>  | 溶于水但不耐热的药物           | 包合物外形疏松,溶解性能好      | 马蔺子素 |
| 溶液-搅拌法 <sup>[17]</sup> | 不溶于水的固体药物            | 产率高,易操作            | 槲皮素  |
| 喷雾干燥法 <sup>[18]</sup>  | 易溶于水的包合物,遇热后性质较稳定的药物 | 干燥温度高,受热时间短,产率高    | 香兰素  |
| 饱和水溶液法 <sup>[19]</sup> | 受温度影响不大的药物           | 包合物纯度高、质量好         | 异槲皮苷 |
| 超临界流体法 <sup>[20]</sup> | 湿热敏感的药物              | 操作步骤少、时间短,产品中无溶剂残留 | 酮洛芬  |

除表2中的制备方法外,还有一些包合方法如超声法、研磨法、中和法等,在实际应用中根据主客体分子的溶解度、投料比,选择相应的制备方法。

### 2.2 载药特点

$\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 复合纳米颗粒是一种核壳结构,药物被包合在外层环糊精的空腔内,大大减少了与外界环境的接触,药物经包合后主要有以下5个方面的特点。①稳定性提高:环糊精包合替硝唑,测定其质量分数的变化,结果表明,没包合的药物质量分数降低17.4%,而经环糊精包合后的药物质量分数

没有显著的降低,这就说明了药物经过环糊精的包合稳定性明显增加了<sup>[21]</sup>。②改善药物的溶解性:尼群地平<sup>[22]</sup>经 $\beta$ -环糊精包合后,很好地改善了溶解度、溶解速度、生物利用度等;鱼腥草素经过 $\beta$ -环糊精的包合,溶出速度得到很大提高,溶解度也提高了11.4倍,从而增加了药物的生物利用度<sup>[23]</sup>。③去除药物异味:张梨等<sup>[24]</sup>制备了溴吡斯的明- $\beta$ -环糊精的包合物,并证实了 $\beta$ -环糊精可以较好掩盖溴吡斯的明的气味。④液体药物粉末化:郭淑艳等<sup>[25]</sup>制备的薄荷油- $\beta$ -环糊精包合物使薄荷油固体粉末化,制成多种剂型,不仅降低了薄荷油的挥发性,增加稳定性,而且疗效也大大地提高了。⑤缓释和靶向制剂的载体:Wang等<sup>[26]</sup>对大蒜油进行环糊精包合后,对其在不同温度下进行药物释放度测定,结果显示,环糊精包合过后的的大蒜油药物释放速率得到明显控制。

## 3 展望

$\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁性复合物是一种新型的核壳结构共聚物,这种结构可以保护磁性纳米 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 颗粒不易被氧化,仍具备很好的磁性能,同时此复合物还具有了环糊精对客体药物分子稳定性、溶解度、生物利用度等方面的改善作用和控制释药性能以及磁性纳米颗粒的磁诱导作用。

环糊精修饰磁性纳米 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 是近年来兴起的一个研究方向,它的应用还没有完全普及,有些问题亟需解决,现结合自身的研究情况,对其发展现状提出以下几点看法:

(1)目前的合成方法大多比较复杂、低效,更为简单、高效、低毒的制备方法对于 $\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁性复合物应用于药物载体更显得极其重要,因此合成方法需要进一步改进。

(2)环糊精修饰磁性纳米颗粒粒径会偏大,大的粒径载体会被吞噬体系清除,在血液循环体系很快就会消失。

(3)同时实现磁靶向和环糊精上偶联靶向分子的双重主动靶向,进而提高靶向部位药物浓度,增强治疗效果,同时减少其他部位的药物分布,降低药物的毒副作用。

通过此药物载体,切实改善药物的各种性能,提高药物的实用价值,使 $\beta$ -CD/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁性纳米复合物在生物医药领域具有更广泛的应用价值。

## 参考文献

- [1] Li Z X, Kawamura Koki, Kawashita Masakazu, *et al.* In vitro assessment of poly (methylmethacrylate)-based bone cement containing magnetite nanoparticles for hyperthermia treatment of bone tumor [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part*, 2012, 100 (10): 2537 - 2545.
- [2] Lee Kwon-Jai, An Jeung-Hee, Shin Jae-Soo, *et al.* Synthesis and characterization of bicalutamide-Loaded magnetic nanoparticles as anti-tumor drug carriers[J]. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 2012, 12(2): 1611 - 1615.
- [3] Qiao R R, Zeng J F, Jia Q J, *et al.* Magnetic iron oxide nanoparticle-an important cornerstone of MR molecular imaging of tumors[J]. *Acta Physico-Chimica Sinica*, 2012, 28(5): 993 - 1011.
- [4] Abou-Okeil A, Amr A, Abdel-Mohdy F A, *et al.* Investigation of silver nanoparticles synthesis using aminated beta-cyclodextrin[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2012, 89(1): 1 - 6.
- [5] Stepanov A A, Grachev M K, Kurochkina G I, *et al.* Electrochemical carboxylation of beta-Cyclodextrin in/1-(3-Phenoxyphenyl)-1-Chloroethane inclusion complex on a glassy-carbon cathode in anhydrous dimethylformamide[J]. *Russian Journal of Electrochemistry*, 2008, 44(12): 1397 - 1402.
- [6] Kuo Chia-Hung, Liu Yung-Chuan, Chang Chieh-Ming J, *et al.* Optimum conditions for lipase immobilization on chitosan-coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2012, 87(4): 2538 - 2545.
- [7] Ravikumar Chettiannan, Kumar Santosh, Bandyopadhyaya Rajdip, *et al.* Aggregation of dextran coated magnetic nanoparticles in aqueous medium: experiments and monte carlo simulation[J]. *Colloids and Surface A-Physicochemical and Engineering Aspects*, 2012, 403(3): 1 - 6.
- [8] Yao, Y J; Miao S D, Yu S M, *et al.* Fabrication of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> core/shell nanoparticles attached to graphene oxide and its use as an adsorbent[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2012, 379(1): 20 - 26.
- [9] Gogoi M, Deb P, Vasani G, *et al.* Direct monophasic replacement of fatty acid by DMSA on spion surface[J]. *Applied Surface Science*, 2012, 258(24): 9685 - 9691.
- [10] Men H F, Liu H Q, Zhang Z L, *et al.* Synthesis, properties and application research of atrazine Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ SiO<sub>2</sub> magnetic molecularly imprinted polymer[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2012, 19(6): 2271 - 2280.
- [11] Mukhopadhyay Anindita, Joshi Nidhi, Chattopadhyay Krishnananda, *et al.* A facile synthesis of PEG-coated magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) nanoparticles and their prevention of the reduction of cytochrome[J]. *Acs Applied Materials & Interface*, 2012, 4(1): 142 - 149.
- [12] 黄天天, 付雁, 张金利, 等. 蛋白功能化磁性纳米颗粒的制备及应用[J]. *化学进展*, 2012, 24(8): 1610 - 1622.
- [13] Li Y C, Wang H X, Shi J, *et al.* Synthesis and Characterization of Sulfobutylether-β-cyclodextrin/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> hybrid magnetic nano-composite[J]. *Chemical Journal of Chinese Universities*, 2011, 32(9): 2152 - 2156.
- [14] Li R X, Liu S M, Zhao J Q, *et al.* Preparation and characterization of cross-linked beta-cyclodextrin polymer/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> composite nanoparticles with core-shell structures[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2011, 22(2): 217 - 220.
- [15] 袁子龙, 张伟, 韦人, 等. 环糊精改性 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性液体的制备与感应加热特性[J]. *化学研究*, 2010, 21(5): 6 - 9.
- [16] Zhang X N, Yan X Y, Tang L H, *et al.* Preparation, identification and inclusion actions of irisquinone hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex [J]. *Yao Xue Xue Bao*, 2012, 40(4): 369 - 372.
- [17] Yang L, Yan Q G, Liu B G, *et al.* Characterization of quercetin/hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex[J]. *Asian Journal of Chemistry*, 2012, 24(7): 3141 - 3144.
- [18] Kayaci Fatma, Uyar Tamer. Encapsulation of vanillin/cyclodextrin inclusion complex in electrospun polyvinyl alcohol (PVA) nanoweb: Prolonged shelf-life and high temperature stability of vanillin[J]. *Food Chemistry*, 2012, 133(3): 641 - 649.
- [19] Wang Y L, Qiao X N, Li W C, *et al.* Study on the complexation of isoquercitrin with beta-cyclodextrin and its derivatives by spectroscopy[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2009, 650(1): 124 - 130.
- [20] Banchemo Mauro, Manna Luigi. The use of lysine to enhance the supercritical complexation of ketoprofen and cyclodextrins[J]. *Journal of Supercritical Fluid*, 2012, 67(3): 76 - 83.
- [21] 邹国省, 关浩彬, 秦凌浩, 等. Box - Behnken 响应面设计法优化包合物的制备工艺替硝唑环糊精[J]. *广东药学院学报*, 2009, 25(5): 444 - 448.
- [22] Choi H G, Kim D D, Jun H W, *et al.* Improvement of dissolution and bioavailability of nitrendipine by inclusion in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2003, 29(10): 1085 - 1094.
- [23] Wei S C, Xu L J, Zeng Q, *et al.* Study on inclusion complex of decanoyl acet aldehyde-beta-cyclodextrin[J]. *Chin Pharm J*, 1999, 34(3): 167 - 168.
- [24] 张梨, 谭群友, 陈亮, 等. 溴吡斯的明-β-环糊精包合物的研制[J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(6): 466 - 470.
- [25] 郭淑艳, 白宇, 王锐, 等. 薄荷油-β-环糊精包合物的制备工艺研究及粉体学性质考察[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(8): 1994 - 1995.
- [26] Wang J, Cao Y P, Sun B G, *et al.* Physicochemical and release characterisation of garlic oil-beta-cyclodextrin inclusion complexes[J]. *Food Chemistry*, 2011, 127(4): 1680 - 1685. ■