

DOI: 10.14133/j.cnki.1008-9357.20180714001

以 ZIF-8 为模板制备聚多巴胺/聚乙二醇复合纳米胶囊

张蕾蕾¹, 唐安琪¹, 王章慧¹, 张梦晓¹, 徐丽², 朱利平¹

(1. 浙江大学高分子科学与工程学系, 高分子合成与功能构造教育部重点实验室, 杭州 310027;

2. 浙江大学化学工程与生物工程学院, 化学工程联合国家重点实验室, 杭州 310027)

摘要: 在水相条件下, 通过多巴胺在沸石咪唑酯骨架材料 ZIF-8 模板上的自聚-复合, 并进一步接枝聚乙二醇(PEG), 制备了以 ZIF-8 纳米颗粒为核, 聚多巴胺/聚乙二醇(PDA/PEG)为壳的 PDA/PEG@ZIF-8 复合纳米粒子。进一步将 ZIF-8 模板蚀刻去除, 得到 PDA/PEG 复合纳米胶囊。利用红外光谱、X 射线衍射、扫描电镜、透射电镜、纳米粒度和 Zeta 电位分析仪等手段对复合纳米粒子和纳米胶囊的化学结构、晶相结构和形貌进行了详细表征。结果表明: 通过该方法可成功制备粒径为 80 nm 左右的 PDA/PEG@ZIF-8 复合纳米粒子, 将 ZIF-8 蚀刻后得到的 PDA/PEG 复合纳米胶囊平均粒径缩小到 34 nm, PEG 的引入有利于提高纳米粒子和纳米胶囊在水中的分散性和稳定性。

关键词: 沸石咪唑酯骨架材料; 聚多巴胺; 聚乙二醇; 纳米粒子; 复合纳米胶囊

中图分类号: TQ028

文献标志码: A

Preparation and Characterization of Polydopamine/Poly(ethylene glycol) Composite Nanocapsules with ZIF-8 Nanoparticles as Templates

ZHANG Lei-lei¹, TANG An-qi¹, WANG Zhang-hui¹,

ZHANG Meng-xiao¹, XU Li², ZHU Li-ping¹

(1. MOE Key Laboratory of Macromolecular Synthesis and Functionalization, Department of Polymer Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China; 2. State Key Laboratory of Chemical Engineering, College of Chemical and Biological Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: Nanocapsules have been widely applied in drug delivery and controlled release. In this work, a class of polydopamine/poly(ethylene glycol) (PDA/PEG) composite nanocapsules were developed with a zeolite imidazole frameworks ZIF-8 as the template. PDA was first coated onto the as-synthesized ZIF-8 nanoparticles by mussel-inspired oxidation and self-polymerization of dopamine in alkaline aqueous condition. PEG chains were then grafted onto the PDA-coated ZIF-8 particles by the Michael addition or Schiff-base reaction between amine-terminated PEG and PDA coatings. Further, the ZIF-8 templates were etched and removed by the decrease of pH of the suspension and the PDA/PEG composite nanocapsules were obtained. The chemical compositions, crystal structures, physical morphologies, particle size distribution and charged characteristics of the intermediates PDA @ ZIF-8 and PDA/PEG @ ZIF-8

收稿日期: 2018-07-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(51773175; 51573159)

作者简介: 张蕾蕾(1995-), 女, 浙江金华人, 硕士生, 主要研究方向为分离功能高分子。E-mail: llzhangZJU@qq.com

通信联系人: 朱利平, E-mail: lpzhu@zju.edu.cn

nanoparticles were characterized in detail. The experimental results showed that the PDA/PEG@ZIF-8 composite nanoparticles were prepared successfully and the average particle size was about 80 nm. The average size of the PDA/PEG composite nanocapsules reduced to about 34 nm due to the etching and removal of ZIF-8 templates. The introduction of PEG brushes was advantageous to improve the dispersion and stability of nanoparticles and nanocapsules in water. This work develops a new approach for the preparation of polymer nanocapsules used in drug delivery and controlled release.

Key words: zeolite imidazole frameworks; polydopamine; polyethylene glycol; nanoparticles; composite nanocapsules

胶囊是一种以聚合物、无机化合物或有机-无机杂化材料等为壳的微型容器,按尺寸大小可分为纳米胶囊($<1\ \mu\text{m}$)、微胶囊($1\sim 1\ 000\ \mu\text{m}$)以及大胶囊($>1\ 000\ \mu\text{m}$)^[1]。其中,纳米胶囊不仅有特殊的中空结构,还有极小的尺寸特征,在载药^[2-5]、微波吸收^[6-10]、催化^[11]等方面有着广阔的应用前景。纳米胶囊可以通过模板法制备,该方法具有尺寸可控、形态可调的优点,是最常用的制备方法^[12-13]。模板包括硬模板和软模板,其中硬模板较为稳定,而且在溶液中分散均匀,但是通常需要苛刻的化学试剂对其进行蚀刻去除,一方面可能对胶囊造成破坏,另一方面增大了纳米胶囊制备的复杂性。因此发展一种能够在温和条件下进行蚀刻的纳米粒子硬模板,对制备结构稳定的纳米胶囊具有重要意义。

金属有机框架材料(MOFs)是近年来发展起来的由有机配体与金属离子或团簇通过配位键形成的具有分子内孔隙的有机-无机杂化材料,是材料学研究的前沿与热点^[14]。MOFs具有多孔性、尺寸可调性、高比表面积以及生物相容性,可用作药物控释载体^[15-16]。沸石咪唑酯骨架材料(ZIF-8)是MOFs的一种,具有高孔隙率和优异的热稳定性,其纳米颗粒以晶体形式存在,但在温和的水溶液中易失去晶体形态而崩解,有望作为制备纳米胶囊所需的硬模板。纳米胶囊的壳层材料多样,近年来一些研究者采用基于贻贝仿生的多巴胺(DA)自聚-沉积方法制备聚多巴胺(PDA)纳米胶囊,在载药方面表现出巨大的应用潜力^[17-18]。DA可以在弱碱性水溶液中通过缓慢氧化-组装,在几乎所有材料表面形成稳定的PDA层,且不会对材料结构产生破坏^[19-20]。

本文在水相条件下,以ZIF-8纳米粒子为硬模板,通过DA的自聚-复合,并接枝聚乙二醇(PEG)聚合物刷,制备具有良好分散性的PDA/PEG@ZIF-8复合纳米粒子。进一步在温和的条件下将ZIF-8模板蚀刻去除,得到PDA/PEG复合纳米胶囊,对纳米粒子和纳米胶囊的结构和形貌进行了详细的分析,为药物控释用聚合物纳米胶囊的制备提供了新的方法。

1 实验部分

1.1 原料与试剂

2-甲基咪唑(2-MI)、六水合硝酸锌($\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$):化学纯,Alfa Aesar;DA盐酸盐:化学纯,Sigma-Aldrich;氨基化聚乙二醇($\text{NH}_2\text{-PEG}$): $M_w=5.0\times 10^3$,化学纯,北京键凯科技股份有限公司;三羟甲基氨基甲烷(Tris):化学纯,Amresco;盐酸:化学纯,国药集团试剂有限公司;去离子水:实验室Millipore direct-Q设备自制。

1.2 ZIF-8 纳米粒子、PDA@ZIF-8 纳米粒子与 PDA/PEG 复合纳米胶囊的制备

首先,将1.17 g $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 溶解于8 g 去离子水中,搅拌均匀,命名为溶液A。将22.7 g 2-MI溶解于80 g 去离子水中,搅拌均匀,命名为溶液B。在剧烈搅拌下,将溶液A缓慢倒入溶液B中,反应5 min后,得到产物ZIF-8纳米粒子分散液。将产物彻底洗涤、离心后,溶于200 mL 去离子水中保存待用。

PDA@ZIF-8 纳米粒子与 PDA/PEG 复合纳米胶囊的制备过程如图1所示。取200 mL ZIF-8 纳米粒子分散液,加入0.36 g Tris,用稀盐酸调节pH至8.8,搅拌均匀,形成15 mmol/L的Tris-HCl缓冲体系,然后加入0.02 g DA,在室温下剧烈搅拌2 h后得到PDA@ZIF-8 纳米粒子。再加入0.05 g $\text{NH}_2\text{-PEG}$,在60 °C下反应60 min,得到PDA/PEG@ZIF-8 纳米粒子分散液。最后,将产物彻底洗涤、离心后,分散于去离子水中,形成分散液,用稀盐酸调节pH至7,搅拌1 h,得到分散于水中的PDA/PEG 复合纳米胶囊。

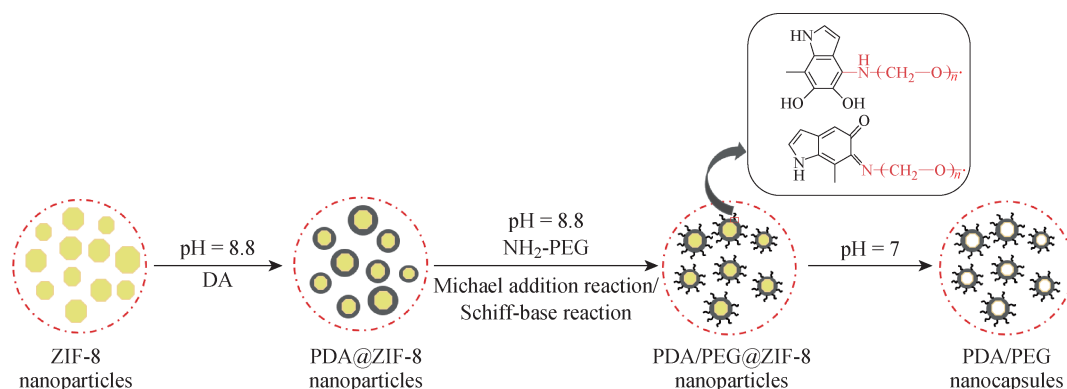


图 1 PDA/PEG 复合纳米胶囊的制备过程示意图

Fig. 1 Schematic of the PDA/PEG composite nanocapsules preparation

1.3 测试与表征

扫描电镜(日本日立公司 S-4800 型):样品经真空喷金处理;透射电镜(日本电子株式会社公司 JEM 1230 型):测试前样品经稀释处理;pH 计(上海仪电科学仪器有限公司 PHS-3C 型):测试前用标准缓冲溶液进行 pH 两点校准;纳米粒度和 Zeta 电位分析仪(英国马尔文仪器有限公司 ZCEC 型):每个样品每轮扫描循环 15 次数据统计,取 3 轮的平均值作为流体力学尺寸与表面 Zeta 电位结果;傅里叶变换红外(FT-IR)光谱仪(美国赛默飞世尔科技公司 Nicolet 6700 型):波数范围选取 $500 \sim 3\,000\text{ cm}^{-1}$,分辨率为 2 cm^{-1} ;X 射线衍射仪(荷兰帕纳科公司 X-pert Powder 型):测试 2θ 范围为 $5^\circ \sim 40^\circ$,扫描分辨率为 0.02° 。

2 结果与讨论

2.1 ZIF-8 纳米粒子的结构分析

ZIF-8 纳米粒子的晶体结构、表观形貌和粒径分布表征结果如图 2 所示。图 2(a)是实验所得 ZIF-8 纳米粒子与数据模拟所得 ZIF-8 晶体的 XRD 比较图,可以看出,本实验成功制备了 ZIF-8 晶体。所制得的 ZIF-8 在 XRD 中有较宽的峰,根据 Debye-Scherrer 公式判断该 ZIF-8 具有较小的晶粒尺寸^[21]。ZIF-8 的 TEM(图 2(b))呈现纳米粒子形态,有明显的六边形形貌,根据 ImageJ 统计,其平均粒径为 40 nm。ZIF-8 的

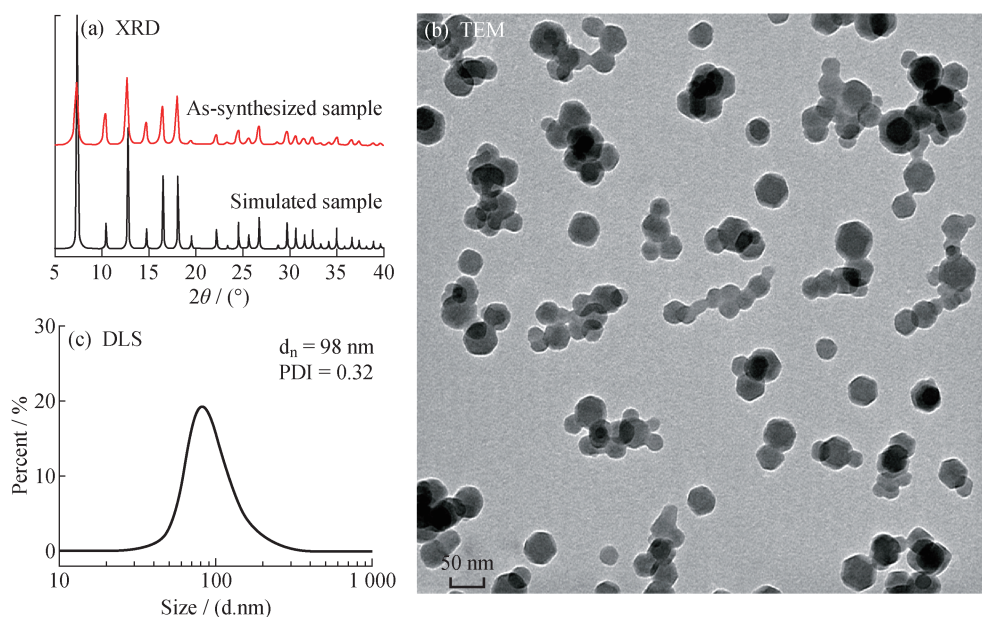


图 2 ZIF-8 纳米粒子的 XRD 图(a)、TEM 图(b)和 DLS 图(c)

Fig. 2 XRD pattern (a), TEM image (b) and DLS image (c) of the ZIF-8 nanoparticles

DLS 粒径及分布(图 2(c))显示 ZIF-8 纳米粒子的流体力学直径达 98 nm,分布系数(PDI)为 0.32,表明该样品是粒径分布中等的体系,且在 DLS 的最佳测量范围内。DLS 所测粒径远大于 TEM 观察粒径值,一方面是由于该粒子不是规则球形,流体力学体积必然大于实际体积,另一方面是由于 ZIF-8 粒子在水中的团聚使其流体力学直径增大。

2.2 PDA@ZIF-8 纳米粒子与 PDA/PEG@ZIF-8 纳米粒子的结构分析

ZIF-8 纳米粒子与 PDA@ZIF-8 纳米粒子的 TEM 表征结果如图 3 所示。加入 DA 反应后,ZIF-8 纳米粒子从图 3(a)的十二面体变为图 3(b)PDA@ZIF-8 纳米粒子的规则球形,且尺寸从 40 nm 增大到 70 nm 左右,图 3(b)中的 PDA@ZIF-8 纳米粒子没有呈现多面体形貌,表明 DA 在自聚后于 ZIF-8 粒子表面形成了一层 PDA 层,该 PDA 层厚度大约为 30 nm。与 ZIF-8 纳米粒子相比,PDA@ZIF-8 纳米粒子更易团聚,这是由于外面包裹的 PDA 层容易产生氢键、 π - π 堆叠等非共价相互作用,颗粒相互接触后黏合在一起形成更大的团聚体。

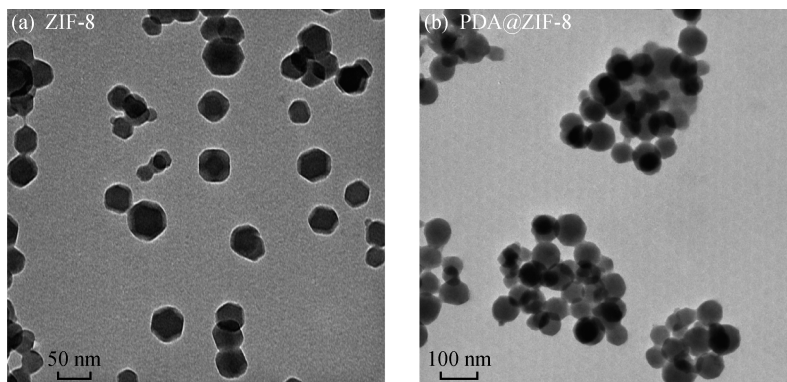


图 3 ZIF-8 纳米粒子与 PDA@ZIF-8 纳米粒子的 TEM 图

Fig. 3 TEM images of ZIF-8 and PDA@ZIF-8 nanoparticles

PDA@ZIF-8 和 PDA/PEG@ZIF-8 纳米粒子的红外光谱如图 4 所示。与 ZIF-8 相比,PDA@ZIF-8 的红外谱图中出现了 1660 cm^{-1} 处的吸收峰,归属于 PDA 中羰基 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动;PDA/PEG@ZIF-8 出现了 1050 cm^{-1} 处的吸收峰,归属于 PEG 中 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 键的伸缩振动。由此可知,PDA 与 PEG 成功复合在 ZIF-8 纳米粒子上。这是由于 NH_2 -PEG 上的氨基可以与 PDA 上的酞式结构发生迈克尔加成或席夫碱反应,从而将 PEG 链接枝到 PDA 层上^[22]。

PDA@ZIF-8 与 PDA/PEG@ZIF-8 纳米粒子的形貌、粒径分布以及表面 Zeta 电位如图 5 所示。由图 5(a) 和 5(b) 可知,PDA@ZIF-8 纳米粒子容易团聚,形成半径更大的聚集体,且粒径分布不均匀。在接枝 PEG 聚合物刷后,所得的 PDA/PEG@ZIF-8 纳米粒子粒径分布均匀,不易形成团聚体,粒径更接近于原 ZIF-8 纳米粒子。图 5(c)显示,在 ZIF-8

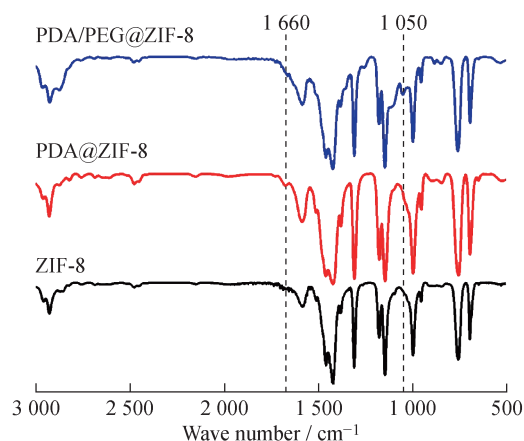


图 4 样品的红外光谱图

Fig. 4 FT-IR spectra of samples

纳米粒子表面复合 PDA 层后,粒子的流体力学直径从 98 nm 增大到 135 nm。在 PDA 层表面接枝 PEG 聚合物刷后,粒子的流体力学直径下降到 83 nm。这是由于 PDA@ZIF-8 纳米粒子表面的 PDA 层容易通过氢键、 π - π 堆叠等非共价相互作用结合,形成更大的团聚体;在 PDA 表面接枝一层 PEG 后,PEG 长链在水中充分伸展形成水合层,可有效阻止纳米颗粒间的相互聚集。PDA@ZIF-8 与 PDA/PEG@ZIF-8 纳米粒子在不同 pH 条件下的表面 Zeta 电位如图 5(d)所示,从图中可以看出,与 PDA@ZIF-8 相比,PDA/PEG@ZIF-8 纳米粒子的电负性更小。通常情况下,荷电性变弱会降低纳米粒子之间的静电排斥力,使粒子更易发生团聚,然而粒子表面接枝的 PEG 聚合物刷使粒子表面形成水合层,可有效地阻碍纳米粒子的团聚,因此 PEG 接枝

后形成的 PDA/PEG@ZIF-8 在水中的分散性更好。

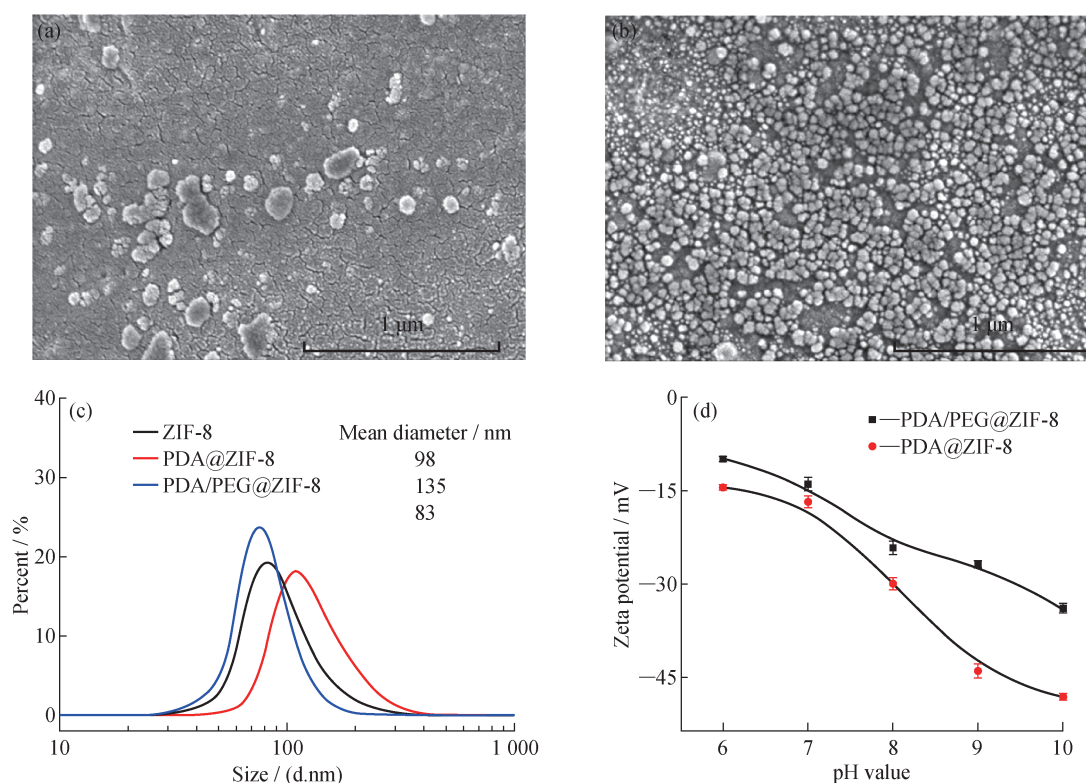


图5 PDA@ZIF-8(a)和 PDA/PEG@ZIF-8(b)纳米粒子的 SEM 图;ZIF-8、PDA@ZIF-8 和 PDA/PEG@ZIF-8 纳米粒子的 DLS 粒径分布图(c);PDA@ZIF-8 与 PDA/PEG@ZIF-8 纳米粒子在不同 pH 下的 Zeta 电位(d)

Fig. 5 SEM images of PDA@ZIF-8 nanoparticles (a) and PDA/PEG@ZIF-8 nanoparticles (b); Particle size distribution of ZIF-8, PDA@ZIF-8 and PDA/PEG@ZIF-8 nanoparticles, respectively (c); Surface Zeta potential of PDA@ZIF-8 and PDA/PEG@ZIF-8 nanoparticles at different pH values (d)

2.3 PDA/PEG 复合纳米胶囊的结构、形貌与粒径分析

PDA/PEG 复合纳米胶囊的形貌、粒径和结构如图 6 所示。图 6(a)为 PDA/PEG 复合纳米胶囊的 TEM 图,可以看出其明显的中空结构,其形状保持了模板 ZIF-8 的方钠石形状;图 6(b)显示该 PDA/PEG 复合纳米胶囊的流体力学直径为 34 nm,而原 PDA/PEG@ZIF-8 纳米粒子的流体力学直径为 83 nm,这可能是由于在蚀刻过程中,团聚的纳米粒子分散成更小的粒子,从而使其流体力学直径降低。从图 6(c)的 XRD 图谱可以看出,与 ZIF-8 相比,PDA/PEG@ZIF-8 保留了相同的特征衍射峰,表明 PDA 的包裹和 PEG 的接枝没有改变 ZIF-8 纳米粒子的晶体结构。而 PDA/PEG 复合纳米胶囊的 XRD 图中没有出现 ZIF-8 的特征衍射峰,表明 ZIF-8 被成功蚀刻去除。这是由于 ZIF-8 在偏酸性的条件下不稳定,当 pH 下降到 7 时,ZIF-8 的晶体结构被破坏,从而被缓慢蚀刻,得到空心的 PDA/PEG 复合纳米胶囊。

3 结 论

(1) 以 ZIF-8 纳米粒子为模板,成功制备了平均流体力学直径为 83 nm 的 PDA/PEG@ZIF-8 复合纳米粒子。

(2) 在 pH 为 7、无外源蚀刻剂的水溶液条件下,成功将 ZIF-8 蚀刻去除,得到了 PDA/PEG 复合纳米胶囊,其平均流体力学直径为 34 nm。

(3) 接枝在 PDA 外层的 PEG 链段能有效改善胶囊在水中的分散性,阻止颗粒团聚。

(4) 该纳米胶囊的制备过程简单,条件温和,为药物控释用纳米胶囊的制备提供了新途径。

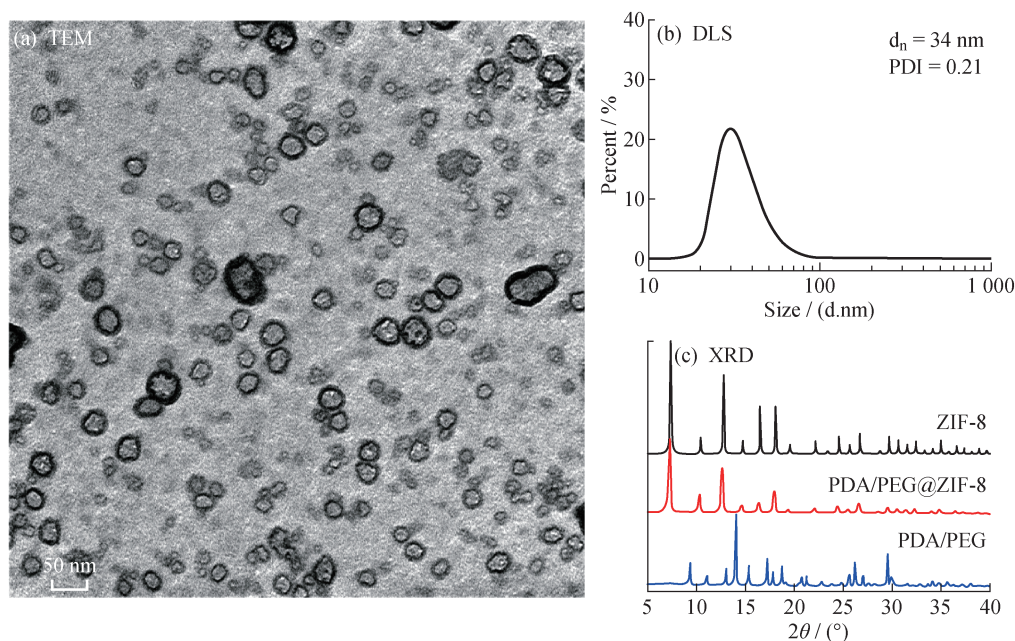


图6 PDA/PEG复合纳米胶囊的TEM图(a)和DLS粒径分布图(b); ZIF-8、PDA/PEG@ZIF-8与PDA/PEG复合纳米胶囊的XRD图(c)

Fig. 6 TEM image (a) and particle size distribution (b) of PDA/PEG composite nanocapsules; XRD patterns of ZIF-8, PDA/PEG@ZIF-8 and PDA/PEG composite nanocapsules (c)

参考文献:

- [1] ZHANG K, WU W, GUO K, *et al.* Magnetic polymer enhanced hybrid capsules prepared from a novel Pickering emulsion polymerization and their application in controlled drug release[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2009, 349(1): 110-116.
- [2] MU B, ZHONG W, DONG Y, *et al.* Encapsulation of drug microparticles with self-assembled Fe_3O_4 /alginate hybrid multilayers for targeted controlled release[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2012, 100B(3): 825-831.
- [3] HILDER T A, HILL J M. Carbon nanotubes as drug delivery nanocapsules[J]. *Current Applied Physics*, 2008, 8(3/4): 258-261.
- [4] ZHANG L, JIANG Y, SUN X, *et al.* Biomimetic polymer-inorganic hybrid microcapsules for yeast alcohol dehydrogenase encapsulation[J]. *Reactive and Functional Polymers*, 2008, 68(11): 1507-1515.
- [5] CALVO P, VILA-JATO J L, ALONSO M J. Evaluation of cationic polymer-coated nanocapsules as ocular drug carriers[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 153(1): 41-50.
- [6] ZHANG X F, DONG X L, HUANG H, *et al.* Microwave absorption properties of the carbon-coated nickel nanocapsules[J]. *Applied Physics Letters*, 2006, 89(5): 053115.
- [7] LIU X G, GENG D Y, MENG H, *et al.* Microwave-absorption properties of ZnO-coated iron nanocapsules[J]. *Applied Physics Letters*, 2008, 92(17): 173117.
- [8] ZHANG X F, DONG X L, HUANG H, *et al.* Microstructure and microwave absorption properties of carbon-coated iron nanocapsules[J]. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2007, 40(17): 5383-5387.
- [9] LIU X G, GENG D Y, ZHANG Z D. Microwave-absorption properties of FeCo microspheres self-assembled by Al_2O_3 -coated FeCo nanocapsules[J]. *Applied Physics Letters*, 2008, 92(24): 243110.
- [10] LIU T Q, ZHAO D, LI X T, *et al.* Fabrication and properties of sunscreen nanocapsules loaded with octocrylene[J]. *Journal of Functional Polymers*, 2018, 31(2): 175-180.
- [11] ZHANG L, JIANG Y, SHI J, *et al.* Biomimetic polymer-inorganic hybrid microcapsules for yeast alcohol dehydrogenase encapsulation[J]. *Reactive and Functional Polymers*, 2008, 68(11): 1507-1515.

-
- [12] CARUSO F. Hollow capsule processing through colloidal templating and self-assembly[J]. Chemistry-A European Journal, 2000, 6(3): 413-419.
- [13] WANG Y, ANGELATOS A S, CARUSO F. Template synthesis of nanostructured materials via layer-by-layer assembly[J]. Chemistry of Materials, 2008, 20(3): 848-858.
- [14] BATTEN S R, CHAMPNESS N R, CHEN X M, *et al.* Terminology of metal-organic frameworks and coordination polymers (IUPAC Recommendations 2013)[J]. Pure & Applied Chemistry, 2013, 85(8): 1715-1724.
- [15] WU M X, YANG Y W. Metal-organic framework (MOF)-based drug/cargo delivery and cancer therapy[J]. Advanced Materials, 2017, 29(23): 1606134.
- [16] HORCAJADA P, SERRE C, VALLET-REGI M, *et al.* Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery[J]. Angewandte Chemie, 2006, 118(36): 6120-6124.
- [17] POSTMA A, YAN Y, WANG Y, *et al.* Self-polymerization of dopamine as a versatile and robust technique to prepare polymer capsules[J]. Chemistry of Materials, 2009, 21(14): 3042-3044.
- [18] YEROSLAVSKY G, RICHMAN M, DAWIDOWICZ L, *et al.* Sonochemically produced polydopamine nanocapsules with selective antimicrobial activity[J]. Chemical Communications, 2013, 49(51): 5721-5723.
- [19] LEE H, DELLATORE S M, MILLER W M, *et al.* Mussel-inspired surface chemistry for multifunctional coatings[J]. Science, 2007, 318(5849): 426-430.
- [20] ZHANG P B, TANG A Q, LU J Y, *et al.* Separation materials based on mussel-bioinspired surface chemistry[J]. Journal of Functional Polymers, 2017, 30(1): 1-14.
- [21] PAN Y, LIU Y, ZENG G, *et al.* Rapid synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) nanocrystals in an aqueous system[J]. Chem Commun (Camb), 2011, 47(7): 2071-2073.
- [22] LEE H, DELLATORE S M, MILLER W M, *et al.* Mussel-inspired surface chemistry for multifunctional coatings[J]. Science, 2007, 318(5849): 426-430.