



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103980525 B

(45) 授权公告日 2016.06.08

(21) 申请号 201410211295.7

US 2005/0165128 A1, 2005.07.28,

(22) 申请日 2014.05.19

审查员 关跃

(73) 专利权人 西北工业大学

地址 710072 陕西省西安市友谊西路 127 号

(72) 发明人 田威 王娇 张卫红

(74) 专利代理机构 西北工业大学专利中心

61204

代理人 王鲜凯

(51) Int. Cl.

C08J 9/28(2006.01)

C08F 220/54(2006.01)

C08F 222/38(2006.01)

C08F 220/06(2006.01)

C08K 3/22(2006.01)

(56) 对比文件

CN 103495368 A, 2014.01.08,

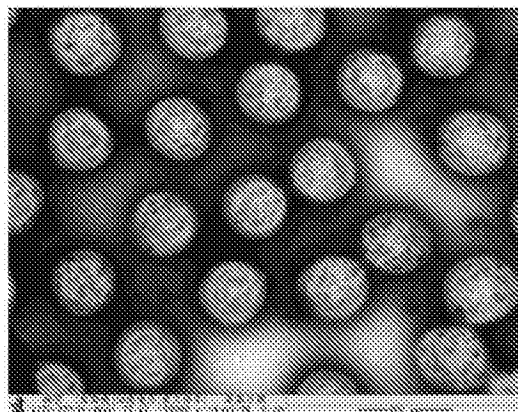
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

具有磁场和温度双重响应性的聚(N-异丙基丙烯酰胺-甲基丙烯酸)多孔微球的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种具有磁响应性和温度敏感性的聚(N-异丙基丙烯酰胺-甲基丙烯酸)多孔微球的制备方法,先采用碱酸逐步处理的方法制备出具有温度敏感性的聚合物多孔微球,再采用共沉淀法在多孔微球的表面及孔道内原位生成 $Fe_3O_4$ 纳米粒子。本发明的有益效果是:聚合过程“一锅”完成,后处理过程亦较简单。聚N-异丙基丙烯酰胺骨架为复合体系提供了温敏性,在多孔聚合物微球的表面及孔道内原位生成的四氧化三铁纳米粒子为聚合物微球提供了良好的超顺磁性,而且聚合物微球中的多孔结构为其在生物医药控释及磁靶向给药方面提供了便利的条件。



1. 一种具有磁场和温度双重响应性的聚(N-异丙基丙烯酰胺-甲基丙烯酸)多孔微球的制备方法,其特征在于步骤如下:

步骤1:将N-异丙基丙烯酰胺和N,N'-亚甲基双丙烯酰胺混合成水溶液,并向其中加入甲基丙烯酸单体;所述N-异丙基丙烯酰胺的浓度为6.7~6.8g/L;所述N,N'-亚甲基双丙烯酰胺的浓度为0.5~0.8g/L;所述加入甲基丙烯酸单体的比例为溶液中N-异丙基丙烯酰胺单体重量的7.0~9.0%;

步骤2:在油浴或水浴条件下加热步骤1的溶液到70℃,同时通入氮气,再注入引发剂引发聚合反应3~5min,溶液颜色变为浅蓝色后继续密闭反应8~12h;未出现浅蓝色终止本次反应;所述加入引发剂为N-异丙基丙烯酰胺质量2.3~3.0%;

步骤3:将反应溶液温度降至室温,采用1:1稀释的氨水将溶液的pH值调为9.00~10.00,密封搅拌2~4h;再采用1:1稀释的盐酸将溶液的pH值调为2.00~4.00,密封搅拌2~4h;最后将样品装入截留分子量20000~50000的透析袋中在室温下纯水透析48~72h;

步骤4:采用1:1稀释的氨水将溶液的pH值调到大于或等于6.00,通氮气20min,加入甲基丙烯酸质量15~25倍的七水硫酸亚铁 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,通氮搅拌5~7小时,将得到的溶液在氮气气氛下透析48~72h,每8h换一次水;

步骤5:透析结束后在通氮搅拌下加入甲基丙烯酸质量1.5~2.5倍的亚硝酸钠 $\text{NaNO}_2$ ,待 $\text{NaNO}_2$ 充分溶解后小于1分钟之内向其中加入甲基丙烯酸质量240~280倍的氨水,搅拌4h,在氮气气氛下使用截留分子量为20000~50000的透析袋透析48~72h,置于冷冻干燥机进行冷冻干燥后得具有磁场和温度双重响应性的聚合物多孔微球。

2. 根据权利要求1所述具有磁场和温度双重响应性的聚(N-异丙基丙烯酰胺-甲基丙烯酸)多孔微球的制备方法,其特征在于:所述的引发剂为过硫酸钾、过硫酸铵中的任一种。

## 具有磁场和温度双重响应性的聚(N-异丙基丙烯酰胺-甲基丙烯酸)多孔微球的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种属功能高分子材料领域,涉及一种具有磁响应性和温度敏感性的聚(N-异丙基丙烯酰胺-甲基丙烯酸)多孔微球的制备方法。

### 背景技术

[0002] 近年来,具有环境响应性的聚合物多孔微球已经被广泛应用于诸多领域,如:化学、细胞学、环境工程、生物技术和生物医学工程等,因此发展新的聚合物多孔微球的制备方法显得尤为重要。

[0003] 文献1“Jiguang Zhang, Shengqing Xu, and Eugenia Kumacheva. Polymer Microgels: Reactors for Semiconductor, Metal, and Magnetic Nanoparticles. Journal of the American Chemical Society. 2004, 126, 7908~7914”公开了一种以聚合物微凝胶作为模板合成磁性纳米粒子的方法,该方法是先合成聚(N-异丙基丙烯酰胺-丙烯酸-丙烯酸羟乙酯)微凝胶,再用氢氧化钾水溶液进行处理,得到内部含有羧酸根离子的微凝胶,之后在该聚合物微凝胶内部原位生成四氧化三铁( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )纳米粒子。整个合成过程均在水溶液中进行,不使用有机溶剂,合成方法简单、绿色;但所得微球不具有多孔结构,限制了其在药物包载、污染物吸附等方面的应用。

[0004] 文献2“Luiz Claudio de Santa Maria, Marcia C.A.M. Leite, Marcos A.S. Costa et al. Characterization of magnetic microspheres based on network styrene and divinylbenzene copolymers. Materials Letters. 2004, 58, 3001~3006”公开了一种在聚(苯乙烯-二乙烯基苯)微球表面生成磁性粒子的方法。该方法是先合成苯乙烯和二乙烯基苯的共聚物微球,再在微球表面生成磁性铁微粒。虽然该方法所得微球的粒径分布较佳,且聚合在水溶液中进行,绿色环保,但是所选用的苯乙烯和二乙烯基苯都是“硬”单体且不具有温度敏感性。

[0005] 文献3“艾凡荣,姚爱华,黄文昂等. 磁场-温度双重响应性复合微球的制备与表征. 高等学校化学学报. 2010, 31, 1701~1705”,采用部分还原共沉淀法制备了 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米粒子,并用油酸对其表面进行了改性,通过无皂乳液聚合的方法将 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 与温敏性N-异丙基丙烯酰胺-丙烯酸共聚物复合,得到了具有温度和磁场双重响应性的聚合物微球。该方法操作较为简便,但所得到的聚合物微球为实心复合微球,不具备多孔结构,且分散性较差,形貌不易控制。

### 发明内容

[0006] 要解决的技术问题

[0007] 为了避免现有技术的不足之处,本发明提出一种具有磁响应性和温度敏感性的聚(N-异丙基丙烯酰胺-甲基丙烯酸)多孔微球的制备方法,克服现有技术制备具有磁场和温度双重响应性的聚合物微球存在的微球的单分散性不佳以及应用范围窄等方面的问题。

### [0008] 技术方案

[0009] 一种具有磁场和温度双重响应性的聚(N-异丙基丙烯酰胺-甲基丙烯酸)多孔微球的制备方法,其特征在于步骤如下:

[0010] 步骤1:将N-异丙基丙烯酰胺和N,N'-亚甲基双丙烯酰胺混合成水溶液,并向其中加入甲基丙烯酸单体;所述N-异丙基丙烯酰胺的浓度为6.7~6.8g/L;所述N,N'-亚甲基双丙烯酰胺的浓度为0.5~0.8g/L;所述加入甲基丙烯酸单体的比例为溶液中N-异丙基丙烯酰胺单体重量的7.0~9.0%;

[0011] 步骤2:在油浴或水浴条件下加热步骤1得溶液到70℃,同时通入氮气,再注入引发剂引发聚合反应3~5min,溶液颜色变为浅蓝色后继续密闭反应8~12h;未出现浅蓝色终止本次反应;所述加入引发剂为N-异丙基丙烯酰胺质量2.3~3.0%;

[0012] 步骤3:将反应溶液温度降至室温,采用1:1稀释的氨水将溶液的pH值调为9.00~10.00,密封搅拌2~4h;再采用1:1稀释的盐酸将溶液的pH值调为2.00~4.00,密封搅拌2~4h;最后将样品装入截留分子量20000~50000的透析袋中在室温下纯水透析48~72h;

[0013] 步骤4:采用1:1稀释的氨水将溶液的pH值调到大于或等于6.00,通氮气20min,加入甲基丙烯酸质量15~25倍的七水硫酸亚铁 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,通氮搅拌5~7小时,将得到的溶液在氮气气氛下透析48~72h,每8h换一次水;

[0014] 步骤5:透析结束后在通氮搅拌下加入甲基丙烯酸质量1.5~2.5倍的亚硝酸钠 $\text{NaNO}_2$ ,待 $\text{NaNO}_2$ 充分溶解后小于1分钟之内向其中加入甲基丙烯酸质量240~280倍的氨水,搅拌4h,在氮气气氛下使用截留分子量为20000~50000的透析袋透析48~72h,置于冷冻干燥机进行冷冻干燥后得具有磁场和温度双重响应性的聚合物多孔微球。

[0015] 所述的引发剂为过硫酸钾、过硫酸铵中的任一种。

### [0016] 有益效果

[0017] 本发明提出的一种具有磁响应性和温度敏感性的聚(N-异丙基丙烯酰胺-甲基丙烯酸)多孔微球的制备方法,先采用碱酸逐步处理的方法制备出具有温度敏感性的聚合物多孔微球,再采用共沉淀法在多孔微球的表面及孔道内原位生成 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米粒子。该方法步骤较少,制得的微球单分散性好,且多孔结构使微球具有更灵敏的温度响应性及大的包载能力,磁性纳米颗粒的存在又使微球易于在磁场下实现快速分离。

[0018] 本发明的有益效果是:聚合过程“一锅”完成,后处理过程亦较简单。聚N-异丙基丙烯酰胺骨架为复合体系提供了温敏性,在多孔聚合物微球的表面及孔道内原位生成的四氧化三铁纳米粒子为聚合物微球提供了良好的超顺磁性,而且聚合物微球中的多孔结构为其在生物医药控释及磁靶向给药方面提供了便利的条件。

### 附图说明

[0019] 图1是实施例1所制磁场和温度双重响应性的聚(N-异丙基丙烯酰胺-甲基丙烯酸)多孔微球透射电镜分析结果。

[0020] 图2是实施例1所制磁场和温度双重响应性的聚(N-异丙基丙烯酰胺-甲基丙烯酸)多孔微球的磁滞回线。

[0021] 图3是实施例1所制磁场和温度双重响应性的聚(N-异丙基丙烯酰胺-甲基丙烯酸)多孔微球在pH=5.00的缓冲液中体积随温度变化的曲线。

### 具体实施方式

[0022] 现结合实施例、附图对本发明作进一步描述：

[0023] 本发明解决其技术问题所采用的技术方案：具有磁场和温度双重响应性的聚(N-异丙基丙烯酰胺-甲基丙烯酸)多孔微球的制备方法，其特征是包含下述步骤。

[0024] (1)配制浓度为6.7~6.8g/L的N-异丙基丙烯酰胺和浓度为0.5~0.8g/L的N,N'-亚甲基双丙烯酰胺混合水溶液，并向其中加入甲基丙烯酸单体，加入比例为溶液中N-异丙基丙烯酰胺单体重量的7.0~9.0%。

[0025] (2)将步骤(1)配制的溶液移入三口烧瓶中并在油浴或水浴条件下加热到70℃，同时向其中通入氮气，再向溶液中注入N-异丙基丙烯酰胺质量2.3~3.0%的引发剂，开始引发聚合反应。

[0026] (3)引发反应开始3~5min，步骤(2)溶液中生成预聚体并成核，溶液颜色变为浅蓝色，继续密闭反应8~12h。

[0027] (4)将步骤(3)溶液温度降至室温，在pH计监测及磁力搅拌下用1:1稀释的氨水将溶液的pH值调为9.00~10.00，密封搅拌2~4h，再在pH计监测及磁力搅拌下用1:1稀释的盐酸将溶液的pH值调为2.00~4.00，密封搅拌2~4h。最后将样品装入截留分子量为20000~50000的透析袋中在室温下纯水透析48~72h。

[0028] (5)用pH计测出步骤(4)溶液的pH，如果溶液的pH值大于或等于6.00则直接将溶液转入三口烧瓶中，如果溶液的pH值小于6.00则在pH计监测及磁力搅拌下用1:1稀释的氨水将溶液的pH值调到大于或等于6.00，之后再将其转入到三口烧瓶中，通氮气20min，加入甲基丙烯酸质量15~25倍的七水硫酸亚铁( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ )，通氮搅拌过夜，将得到的溶液在氮气气氛下透析48~72h，每8h换一次水。透析结束后将透析液转入到三口烧瓶中，在通氮搅拌的情况下加入甲基丙烯酸质量1.5~2.5倍的亚硝酸钠( $\text{NaNO}_2$ )，待 $\text{NaNO}_2$ 充分溶解后迅速向其中加入甲基丙烯酸质量240~280倍的氨水，并强烈搅拌，液体变绿，2h后液体变黑，再搅拌2h即可。将得到的最终分散液在氮气气氛下使用截留分子量为20000~50000的透析袋透析48~72h，冷冻干燥后即得具有磁场和温度双重响应性的聚合物多孔微球。

[0029] 所述的引发剂为过硫酸钾、过硫酸铵中的任一种。

[0030] 所述的磁场响应性是指所得的最终产物表现为超顺磁性。

[0031] 所述的温度响应性是指温度范围为20~60℃。

[0032] 所述的微球粒径为300~800nm。

[0033] 具体实施例：

[0034] 实施例1：在50mL纯水中加入0.3397g的N-异丙基丙烯酰胺和0.0251g的N,N'-亚甲基双丙烯酰胺，待充分溶解后向其中加入25 $\mu\text{L}$ 的甲基丙烯酸，将混合溶液倒入100mL三口烧瓶中置于70℃油浴中进行磁力搅拌并同时通入氮气，20min后用注射器向溶液中加入浓度为2.5mg/mL的过硫酸铵水溶液3mL，3~5min后待溶液出现淡蓝色，继续通氮反应12h。反应结束后，搅拌冷却至室温，在pH计监测及磁力搅拌下用1:1稀释的氨水将溶液的pH值调为10.00，室温下搅拌4h，再在pH计监测及磁力搅拌下用1:1稀释的盐酸将溶液的pH值调为2.50，密封搅拌4h。再将样品装入截留分子量为20000的透析袋中在室温下纯水透析72h，每8h换一次水。

[0035] 用pH计测出透析后得到的溶液的pH=7.10,故将溶液转入到三口烧瓶中,通氮气20min,加入0.5075g的七水硫酸亚铁( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ),通氮搅拌过夜,将得到的溶液在氮气气氛下透析48h,每8h换一次水。透析结束后将透析液转入到三口烧瓶中,在通氮搅拌的情况下加入0.0507g的亚硝酸钠( $\text{NaNO}_2$ ),待 $\text{NaNO}_2$ 充分溶解后迅速向其中加入6.2mL的氨水,并强烈搅拌,液体变绿,2h后液体变黑,再搅拌2h即可。将得到的最终分散液在氮气的气氛下使用截留分子量为20000的透析袋透析48h,每8h换一次水。

[0036] 所得到的微球粒径为380~410nm,其经磷钨酸负染后的透射电镜检测结果见图1。25°C下用振动样品磁强计对该微球进行分析,微球呈现出良好的超顺磁性,饱和磁化强度为12.5emu/g,磁滞回线见图2。该微球还具有温度敏感性,在pH=5.00的缓冲液中经紫外分光光度计测得体积随温度变化曲线见图3。

[0037] 实施例2:在100mL纯水中加入0.7000g的N-异丙基丙烯酰胺和0.0800g的N,N'-亚甲基双丙烯酰胺,待充分溶解后向其中加入52 $\mu\text{L}$ 的甲基丙烯酸,将混合溶液倒入250mL三口烧瓶中置于70°C油浴中进行磁力搅拌并同时通入氮气,20min后用注射器向溶液中加入浓度为3mg/mL的过硫酸铵水溶液6mL,3~5min后待溶液出现淡蓝色,继续通氮反应10h。反应结束后,搅拌冷却至室温,在pH计监测及磁力搅拌下用1:1稀释的氨水将溶液的pH值调为9.90,室温下搅拌3h,再在pH计监测及磁力搅拌下用1:1稀释的盐酸将溶液的pH值调为2.00,密封搅拌3h。再将样品装入截留分子量为20000的透析袋中在室温下纯水透析72h,每8h换一次水。

[0038] 用pH计测出透析后得到的溶液的pH=6.50,故将溶液转入到三口烧瓶中,通氮气20min,加入1.0000g的七水硫酸亚铁( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ),通氮搅拌过夜,将得到的溶液在氮气气氛下透析72h,每8h换一次水。透析结束后将透析液转入到三口烧瓶中,在通氮搅拌的情况下加入0.1000g的亚硝酸钠( $\text{NaNO}_2$ ),待 $\text{NaNO}_2$ 充分溶解后迅速向其中加入12.0mL的氨水,并强烈搅拌,液体变绿,2h后液体变黑,再搅拌2h即可。将得到的最终分散液在氮气的气氛下使用截留分子量为20000的透析袋透析48h,每8h换一次水。

[0039] 所得到的微球粒径为360~580nm,25°C下该微球呈现出良好的超顺磁性。该微球亦具有温度敏感性。

[0040] 实施例3:在50mL纯水中加入0.3390g的N-异丙基丙烯酰胺和0.0300g的N,N'-亚甲基双丙烯酰胺,待充分溶解后向其中加入27 $\mu\text{L}$ 的甲基丙烯酸,将混合溶液倒入100mL圆底烧瓶中置于70°C油浴中进行磁力搅拌并同时通入氮气,20min后用注射器向溶液中加入浓度为2.7mg/mL的过硫酸铵水溶液3mL,3~5min后待溶液出现淡蓝色,继续通氮反应9h。反应结束后,搅拌冷却至室温,在pH计监测及磁力搅拌下用1:1稀释的氨水将溶液的pH值调为10.20,室温下搅拌3h,再在pH计监测及磁力搅拌下用1:1稀释的盐酸将溶液的pH值调为2.00,密封搅拌4h。再将样品装入截留分子量为20000的透析袋中在室温下纯水透析72h,每8h换一次水。

[0041] 用pH计测出透析后得到的溶液的pH=7.10,故将溶液转入到三口烧瓶中,通氮气20min,加入0.5250g的七水硫酸亚铁( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ),通氮搅拌过夜,将得到的溶液在氮气气氛下透析56h,每8h换一次水。透析结束后将透析液转入到三口烧瓶中,在通氮搅拌的情况下加入0.0525g的亚硝酸钠( $\text{NaNO}_2$ ),待 $\text{NaNO}_2$ 充分溶解后迅速向其中加入7.0mL的氨水,并强烈搅拌,液体变绿,2h后液体变黑,再搅拌2h即可。将得到的最终分散液在氮气的气氛下使

用截留分子量为20000的透析袋透析72h,每8h换一次水。

[0042] 所得到的微球粒径为350~430nm,25℃下该微球呈现出良好的超顺磁性。该微球亦具有温度敏感性。

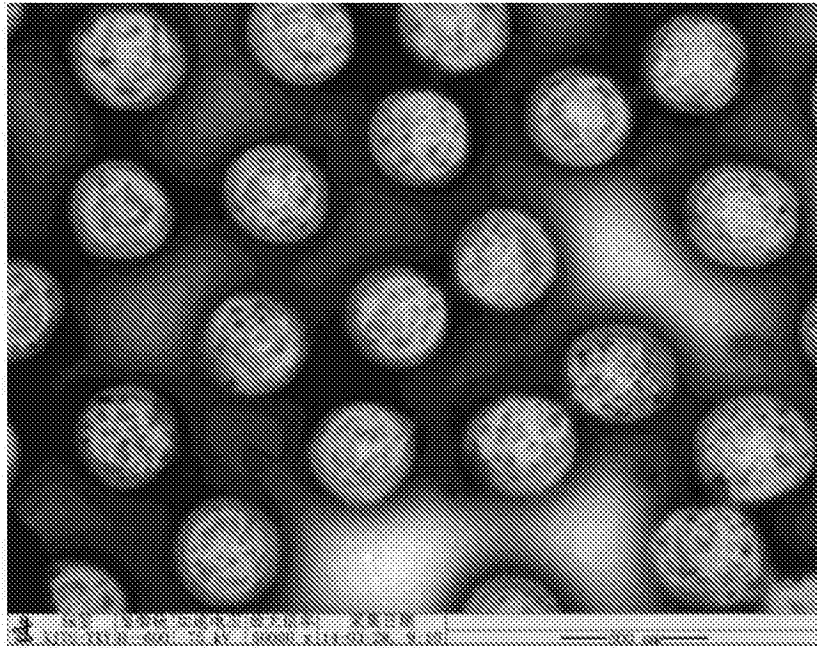


图1

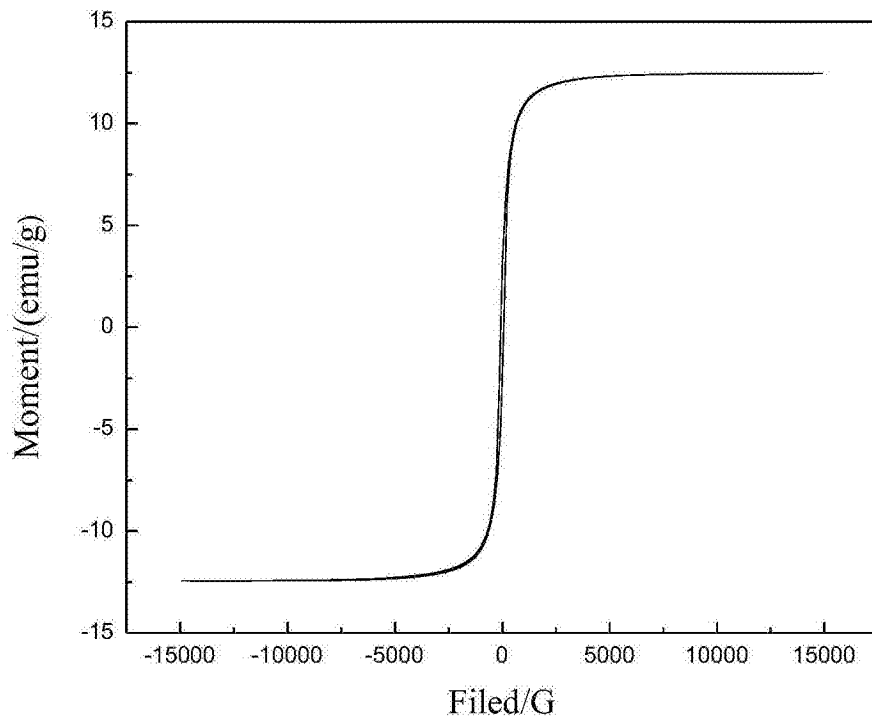


图2



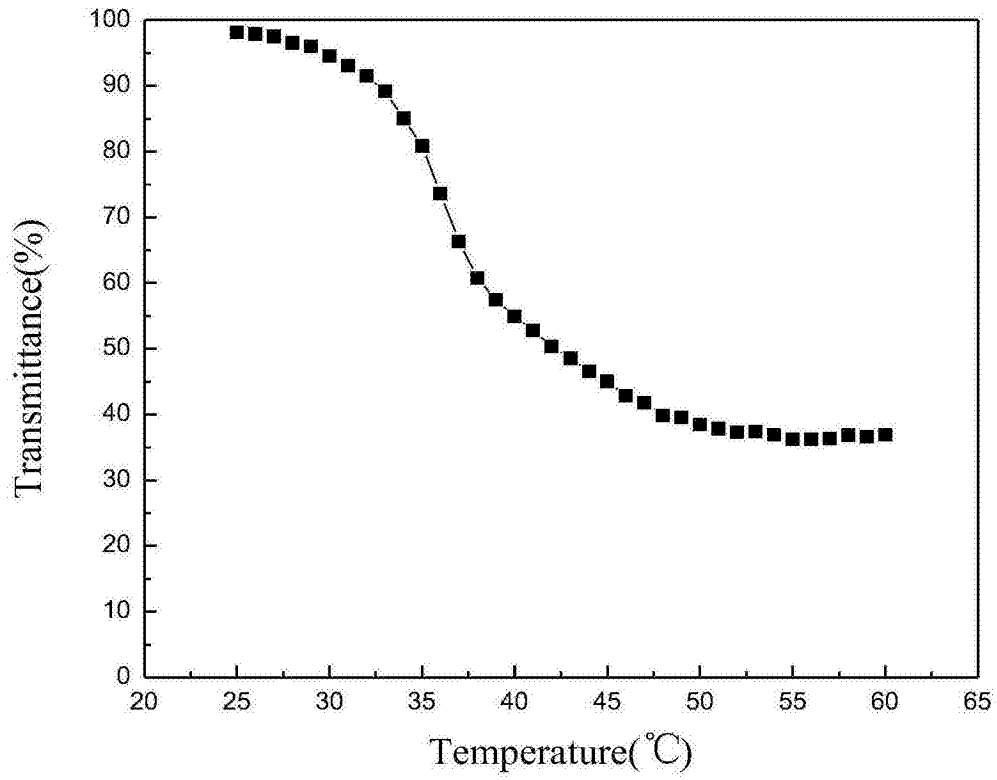


图3