

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102585064 A

(43) 申请公布日 2012.07.18

(21) 申请号 201210043589.4

C08K 3/22(2006.01)

(22) 申请日 2012.02.24

H01F 1/42(2006.01)

(71) 申请人 华南理工大学

A61K 47/32(2006.01)

地址 510640 广东省广州市天河区五山路
381 号

(72) 发明人 王朝阳 宁印 童真

(74) 专利代理机构 广州粤高专利商标代理有限公司 44102

代理人 何淑珍

(51) Int. Cl.

C08F 120/14(2006.01)

C08F 112/08(2006.01)

C08F 120/18(2006.01)

C08F 2/44(2006.01)

C08F 2/00(2006.01)

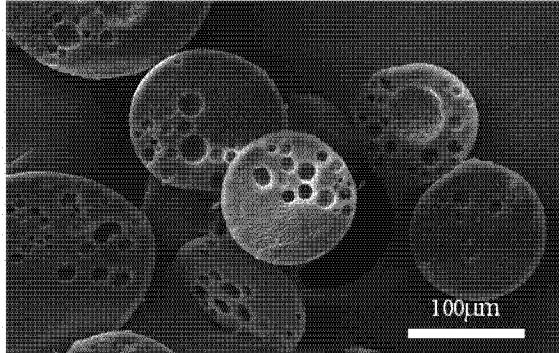
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 2 页

(54) 发明名称

一种多孔磁性各向异性微球及其制备方法

(57) 摘要

本发明属多孔和磁性的高分子材料领域，具体涉及一种多孔磁性各向异性微球及其制备方法。该多孔磁性各向异性微球的制备以水包油包水型两重皮克林乳液(W/O/W)为模板，以磁性氧化铁的水相分散液为内水相，以油溶性可聚合单体及引发剂为油相，以纯水为外水相；同时，分别用两种亲疏水性不同的固体粒子为内界面和外界面的乳化剂；将得到的两重皮克林乳液在磁场作用下以一定的温度聚合，即可得到多孔磁性各向异性微球。本发明方法操作简单，效率高，粒径可控。所得多孔磁性各向异性微球不仅具有多孔分布上的独特结构，且具有磁性氧化铁分布上的特殊性，其在药物靶向缓释，有序多孔薄膜等功能材料领域有广泛应用前景。



1. 一种多孔磁性各向异性微球,其特征是:微球的内部一侧为多个内壁包含磁性氧化铁的空心小球结构,另一侧为不含磁性氧化铁的实心结构;该微球不仅内部小孔在分布上是各向异性的,而且磁性氧化铁在分布上也是各向异性的。

2. 权利要求1所述的多孔磁性各向异性微球的制备方法,其特征是:以水包油包水型两重皮克林乳液为模板,以磁性氧化铁的水相分散液为内水相,以油溶性可聚合单体及引发剂为油相,以纯水为外水相;同时,分别用两种亲疏水性不同的固体粒子为内界面和外界面的乳化剂;将得到的两重皮克林乳液在磁场作用下以设定温度聚合,即得到多孔磁性各向异性微球。

3. 根据权利要求2所述的多孔磁性各向异性微球的制备方法,其特征是:取1 ml 浓度为5~100 mg/ml 的磁性氧化铁水相分散液加入到1~10 ml 含0.1 ~5 wt%引发剂、0.1~2 wt%疏水性固体粒子和可聚合单体的油相中,超声乳化;取1 ml 初乳加入到1~10 ml 含0.1~2 wt%亲水性固体粒子的水相中,机械乳化;将得到的两重乳液在磁场作用下于60~80℃聚合12~24 h,用水和乙醇洗涤,干燥即得多孔磁性各向异性微球。

4. 根据权利要求3所述的多孔磁性各向异性微球的制备方法,其特征是:所述的磁性氧化铁水相分散液包括四氧化三铁或三氧化二铁的水相分散液中的一种以上;可聚合单体包括苯乙烯、丙烯酸酯类、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯或甲基丙烯酸丁酯中的一种以上;引发剂包括过氧化二苯甲酰或偶氮二异丁腈中的一种以上;疏水性固体粒子包括疏水改性二氧化硅纳米粒子;亲水性固体粒子包括粘土纳米粒子或纳米介孔二氧化硅纳米粒子中的一种以上。

5. 根据权利要求2所述的多孔磁性各向异性微球的制备方法,其特征是所述的磁性氧化铁水相分散液由如下方法制备:在装有搅拌器的三口瓶中加入0.5~5g 的 FeCl₃•6H₂O 和0.2~2g 的 FeCl₂•4H₂O,搅拌溶解后升温并加入2~20 ml NH₃•H₂O,在40~90℃下搅拌反应1~3 h,反应完后,用乙醇和超纯水洗涤若干次并配制浓度为5~100 mg/ml 的氧化铁水相分散液。

6. 根据权利要求2所述的多孔磁性各向异性微球的制备方法,其特征是所述的内界面乳化剂采用疏水性气相二氧化硅粉末,粒径为5~100 nm,在制备初乳时,事先将其分散到油相中,用量为油相的0.1 ~2 wt%;所述的外界面乳化粒子采用亲水性粘土粒子或亲水性纳米介孔二氧化硅纳米粒子,粒径为20~200 nm;介孔二氧化硅的制备是在100 ml 的烧杯中加入超纯水与乙醇体积比为3:1~10:1的混合液,再加1~3 g 的十六烷基三甲基溴化铵和1~5ml 三乙胺搅拌均匀;再在60~80℃下加入2~5 ml 正硅酸乙酯回流反应2~5 h后洗涤所得;在制备两重乳液时,事先将其分散到外水相中,用量为水相的0.1 ~2 wt%。

一种多孔磁性各向异性微球及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及多孔和磁性的高分子材料领域,具体涉及一种多孔磁性各向异性微球及其制备方法。

背景技术

[0002] 利用乳液模板法制备多孔微球一直为一个研究热点,但通常所用的有机小分子乳化剂往往具有一定的毒性,这在药物缓释方面是不可回避的难题。但是,采用固体颗粒或胶体粒子作为乳液的稳定粒子可以在制得具有良好稳定性乳液的同时而不引入毒性物质,这种乳液就是皮克林乳液(Pickering emulsion)。

[0003] 并不是所有的固体粒子或者胶体粒子都具有乳化性能,只有在适合的粒径,表面润湿性及浓度下,才有较佳的乳化能力。除本身需要满足上述要求外,乳化体系的稳定性也受到体系中其他因素的影响,如 pH 值、离子浓度和油相类型等。

[0004] 近年来,采用微流道技术(microfluidic technology)制备多重乳液并以其为模板制备多孔微球引起了人们的广泛关注(Angew. Chem., Int. Ed., 2007, 46, 8970; Adv. Mater., 2008, 20, 3498 – 3503; Small, 2009, 5, 1932 – 1935)。该方法可以很好地控制内外乳滴的粒径和粒径分布,可以制备三重乳液,甚至达到五重,技术也较为成熟,但缺点是无法大量生产,这使其无法满足商业生产,限制了其应用。而采用机械乳化,产量则会有效的增加。

[0005] 磁性材料的研究从未间断,尤其是在纳米磁性复合材料领域。科学家们希望通过磁性物质的特殊磁响应性能以达到靶向药物缓释的目的。在过去的数十年,此类研究进展颇快,但是真正应用到临床还需要进一步探索。

[0006] 研究者往往希望通过结合各种不同材料(如:磁性材料、温敏材料、pH 响应材料、生物降解材料等)或者合成特殊结构(多孔材料、中空材料、各向异性材料等)的物质来达到实现材料的多功能化目的。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种多孔磁性各向异性微球及其制备方法。本发明通过利用无毒性或毒性小的皮克林乳化粒子制备两重乳液,并以其为模板制备具有特殊结构和性质的微球,再以其为载体,以达到药物的靶向控释或制备有序多孔薄膜的目的。所述微球不仅具有多孔分布上的独特结构,且具有磁性氧化铁分布上的特殊性。

[0008] 本发明所提供的多孔磁性各向异性微球,其内部一侧为多个内壁包含磁性氧化铁的空心小球结构,另一侧为不含磁性氧化铁的实心结构;该微球不仅内部小孔在分布上是各向异性的,而且磁性氧化铁在分布上也是各向异性的。

[0009] 上述的多孔磁性各向异性微球的制备方法是:以水包油包水型两重皮克林乳液为模板,以磁性氧化铁的水相分散液为内水相,以油溶性可聚合单体及引发剂为油相,以纯水为外水相;同时,分别用两种亲疏水性不同的固体粒子为内界面和外界面的乳化剂;将得

到的两重皮克林乳液在磁场作用下以设定温度聚合,即得到多孔磁性各向异性微球。

[0010] 上述多孔磁性各向异性微球的制备方法中,所述的磁性氧化铁水相分散液的制备方法是在装有搅拌器的三口瓶中加入 0.5~5g 的 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 0.2~2g 的 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 搅拌溶解后升温并加入 2~20 ml $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 在 40~90℃下搅拌反应 1~3 h。反应完后,用乙醇和超纯水洗涤若干次并配制浓度为 5~100 mg/ml 的氧化铁水相分散液。

[0011] 上述多孔磁性各向异性微球的制备方法中,所述内界面乳化剂为疏水性气相二氧化硅粉末,粒径为 5~100 nm,用量为 0.1~2 wt%。在制备初乳时,事先将其分散到油相中。

[0012] 上述多孔磁性各向异性微球的制备方法中,所述的外界面乳化粒子为亲水性粘土粒子或亲水性纳米介孔二氧化硅纳米粒子,粒径为 20~200 nm。介孔二氧化硅的制备是在 100 ml 的烧杯中加入超纯水与乙醇体积比为 3:1~10:1 的混合液,再加 1~3 g 的十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)和 1~5ml 三乙胺(TEA)搅拌均匀;再在 60~80℃下加入 2~5 ml 正硅酸乙酯(TEOS)回流反应 2~5 h 后洗涤所得,用量为 0.1~2 wt%。在制备两重乳液时,事先将其分散到外水相中。

[0013] 上述多孔磁性各向异性微球的制备方法中,具体是取 1 ml 浓度为 5~100 mg/ml 的磁性氧化铁水相分散液加入到 1~10 ml 含引发剂(0.1~2 wt%),疏水二氧化硅(0.1~2 wt%)和可聚合单体的油相中,超声乳化;取 1 ml 初乳加入到 1~10 ml 含亲水性固体粒子(0.1~2 wt%)的水相中,机械乳化;将得到的两重乳液在磁场作用下于 60~80 ℃聚合 12~24 h,用水和乙醇洗涤,干燥即得多孔磁性各向异性微球。

[0014] 本发明所述的引发剂为过氧化二苯甲酰(BPO)和偶氮二异丁腈(AIBN)。

[0015] 本发明所述的可聚合单体,是苯乙烯、丙烯酸酯类、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丁酯。

[0016] 本发明所述的多孔磁性各向异性微球的粒径为 50~400 μm , 内部小孔的直径为 1~20 μm 。

[0017] 在本发明中,磁性氧化铁水相分散液的浓度十分重要,过低得不到各向异性微球;过高将导致两重皮克林乳液不稳定。所以,本发明磁性氧化铁水相分散液的浓度控制在 5~100 mg/ml。

[0018] 在本发明中,疏水性气相二氧化硅粉末的用量对初乳的粒径和粘度影响很大。用量过少时,初乳粒径增大,初乳粘度变小;用量过多时,初乳粒径减少,初乳粘度变大。所以本发明中疏水性气相二氧化硅粉末用量控制在 0.1 wt%~2 wt% 之间。

[0019] 在本发明中,内水相与油相体积比的控制对初乳粒径和粒径分布的影响较大。

[0020] 在本发明中,油相与外水相体积比的控制对两重乳液粒径和粒径分布的影响较大。

[0021] 与现有技术相比,本发明具有如下优点和技术效果:本发明所制备的新型多孔磁性各向异性微球,由于其具有特殊的结构及磁响应性,在药物靶向释放领域有重要的潜在应用价值。同时,由于磁性氧化铁只分布在微球内部的小孔内壁,所以在磁场作用下,小孔部分会优先向磁场作用力的方向取向,从而为有序多孔薄膜制备成为可能。所述微球不仅具有多孔分布上的独特结构,且具有磁性氧化铁分布上的特殊性。

附图说明

- [0022] 图 1 为实施例中初乳的光学显微镜照片。
- [0023] 图 2 为实施例中两重乳液的光学显微镜照片。
- [0024] 图 3 为实施例中微球内部结构的扫描电子显微镜照片。

具体实施方式

[0025] 下面结合实施例对本发明作进一步详细的描述。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不同于限制本发明的范围。

[0026] 实施例 1

在装有搅拌器的三口瓶中加入 0.5 g 的 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 0.2 g 的 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 搅拌溶解后升温并加入 2 ml $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 在 50℃下搅拌反应 1h。反应完后,用乙醇和超纯水洗涤若干次并配制浓度为 5 mg/ml 的氧化铁水相分散液;在 100 ml 的烧杯中加入超纯水与乙醇体积比为 3:1 的混合液,再加 1 g 的 CTAB 和 2 ml TEA, 搅拌均匀,再在 60℃下加入 2 ml TEOS 回流反应 2 h 后洗涤,配制成浓度为 1 wt% 的水分散液;取 1 ml 浓度为 5 mg/ml 的磁性氧化铁水相分散液为内水相,加入到 1 ml 含引发剂 AIBN 和 0.1 wt% 疏水二氧化硅的可聚合单体甲基丙烯酸甲酯油相中,超声得到水包油初乳;再将 1 ml 该初乳加入到 1 ml 的含 0.1 wt% 介孔二氧化硅(或粘土粒子)的超纯水中制备两重皮克林乳液;将制得的两重皮克林乳液在磁场的作用下于 60℃下聚合 12 h,洗涤,干燥即得到多孔磁性各向异性微球。

[0027] 实施例 2

磁性氧化铁水相分散液和介孔二氧化硅分散液的制备方法如实施方式一,取 1 ml 浓度为 5 mg/ml 的磁性氧化铁水相分散液为内水相,加入到 5 ml 含引发剂 BPO 和 1 wt% 疏水二氧化硅的可聚合单体苯乙烯油相中,超声得到水包油初乳;再将 1 ml 该初乳加入到 5 ml 的含 1 wt% 介孔二氧化硅(或粘土粒子)的超纯水中制备两重皮克林乳液;将制得的两重皮克林乳液在磁场的作用下于 70℃下聚合 18 h,洗涤,干燥即得到多孔磁性各向异性微球。

[0028] 实施例 3

磁性氧化铁水相分散液和介孔二氧化硅分散液的制备方法如实施方式一,取 1 ml 浓度为 5 mg/ml 的磁性氧化铁水相分散液为内水相,加入到 10 ml 含引发剂 BPO 和 2 wt% 疏水二氧化硅的可聚合单体苯乙烯油相中,超声得到水包油初乳;再将 1 ml 该初乳加入到 10 ml 的含 2 wt% 介孔二氧化硅(或粘土粒子)的超纯水中制备两重皮克林乳液;将制得的两重皮克林乳液在磁场的作用下于 80℃下聚合 24 h,洗涤,干燥即得到多孔磁性各向异性微球。

[0029] 实施例 4

在装有搅拌器的三口瓶中加入 1 g 的 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和 0.5 g 的 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 搅拌溶解后升温并加入 5ml $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 在 60℃下搅拌反应 2h。反应完后,用乙醇和超纯水洗涤若干次并配制浓度为 50 mg/ml 的氧化铁水相分散液;在 100 ml 的烧杯中加入超纯水与乙醇体积比为 5:1 的混合液,再加 1 g 的 CTAB 和 2 ml TEA, 搅拌均匀,再在 70℃下加入 2 ml TEOS 回流反应 2 h 后洗涤,配制成浓度为 1 wt% 的水分散液;取 1 ml 浓度为 20 mg/ml 的磁性氧化铁水相分散液为内水相,加入到 1 ml 含引发剂 AIBN 和 0.1 wt% 疏水二氧化硅的可聚合单体甲基丙烯酸丁酯油相中,超声得到水包油初乳;再将 1 ml 该初乳加入到 1 ml 的含 0.1 wt% 介孔二氧化硅(或粘土粒子)的超纯水中制备两重皮克林乳液;将制得的两重皮克林乳液在磁场的作用下于 60℃下聚合 12 h,洗涤,干燥即得到多孔磁性各向异性微球。

[0030] 实施例 5

磁性氧化铁水相分散液和介孔二氧化硅分散液的制备方法如实施方式四,取 1 mL 浓度为 50 mg/mL 的磁性氧化铁水相分散液为内水相,加入到 5 mL 含引发剂 AIBN 和 1 wt% 疏水二氧化硅的可聚合单体苯乙烯油相中,超声得到水包油初乳;再将 1 mL 该初乳加入到 5 mL 的含 1 wt% 介孔二氧化硅(或粘土粒子)的超纯水中制备两重皮克林乳液;将制得的两重皮克林乳液在磁场的作用下于 70℃ 下聚合 18 h,洗涤,干燥即得到多孔磁性各向异性微球。

[0031] 实施例 6

磁性氧化铁水相分散液和介孔二氧化硅分散液的制备方法如实施方式四,取 1 mL 浓度为 50 mg/mL 的磁性氧化铁水相分散液为内水相,加入到 10 mL 含引发剂 AIBN 和 2 wt% 疏水二氧化硅的可聚合单体苯乙烯油相中,超声得到水包油初乳;再将 1 mL 该初乳加入到 10 mL 的含 2 wt% 介孔二氧化硅(或粘土粒子)的超纯水中制备两重皮克林乳液;将制得的两重皮克林乳液在磁场的作用下于 80℃ 下聚合 24 h,洗涤,干燥即得到多孔磁性各向异性微球。

[0032] 实施例 7

在装有搅拌器的三口瓶中加入 5 g 的 FeCl₃•6H₂O 和 2 g 的 FeCl₂•4H₂O,搅拌溶解后升温并加入 20 mL NH₃•H₂O,在 70℃ 下搅拌反应 3 h。反应完后,用乙醇和超纯水洗涤若干次并配制浓度为 100 mg/mL 的氧化铁水相分散液;在 100 mL 的烧杯中加入超纯水与乙醇体积比为 10:1 的混合液,再加 3 g 的 CTAB 和 5 mL TEA, 搅拌均匀,再在 100℃ 下加入 5 mL TEOS 回流反应 2 h 后洗涤,配制成浓度为 1 wt% 的水分散液;取 1 mL 浓度为 100 mg/mL 的磁性氧化铁水相分散液为内水相,加入到 1 mL 含引发剂 AIBN 的和 0.1 wt% 疏水二氧化硅可聚合单体苯乙烯油相中,超声得到水包油初乳;再将 1 mL 该初乳加入到 1 mL 的含 0.1 wt% 介孔二氧化硅(或粘土粒子)的超纯水中制备两重皮克林乳液;将制得的两重皮克林乳液在磁场的作用下于 60℃ 下聚合 12 h,洗涤,干燥即得到多孔磁性各向异性微球。

[0033] 实施例 8

磁性氧化铁水相分散液和介孔二氧化硅分散液的制备方法如实施方式七,取 1 mL 浓度为 100 mg/mL 的磁性氧化铁水相分散液为内水相,加入到 5 mL 含引发剂 AIBN 和 1 wt% 疏水二氧化硅的可聚合单体苯乙烯油相中,超声得到水包油初乳;再将 1 mL 该初乳加入到 5 mL 的含 1 wt% 介孔二氧化硅(或粘土粒子)的超纯水中制备两重皮克林乳液;将制得的两重皮克林乳液在磁场的作用下于 70℃ 下聚合 18 h,洗涤,干燥即得到多孔磁性各向异性微球。

[0034] 实施例 9

磁性氧化铁水相分散液和介孔二氧化硅分散液的制备方法如实施方式七,取 1 mL 浓度为 100 mg/mL 的磁性氧化铁水相分散液为内水相,加入到 10 mL 含引发剂 BPO 和 2 wt% 疏水二氧化硅的可聚合单体苯乙烯油相中,超声得到水包油初乳;再将 1 mL 该初乳加入到 10 mL 的含 2 wt% 介孔二氧化硅(或粘土粒子)的超纯水中制备两重皮克林乳液;将制得的两重皮克林乳液在磁场的作用下于 80℃ 下聚合 24 h,洗涤,干燥即得到多孔磁性各向异性微球。

[0035] 图 1 为实施例中初乳的光学显微镜照片。图 2 为实施例中两重乳液的光学显微镜照片。图 3 为实施例中微球内部结构的扫描电子显微镜照片。可见,所述微球不仅具有多孔分布上的独特结构,且具有磁性氧化铁分布上的特殊性。

[0036] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,

均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。

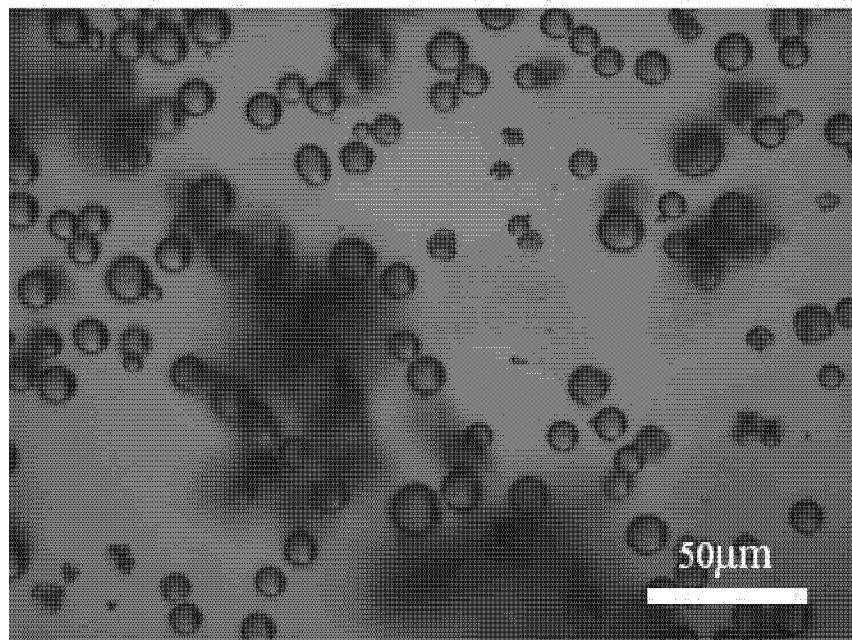


图 1

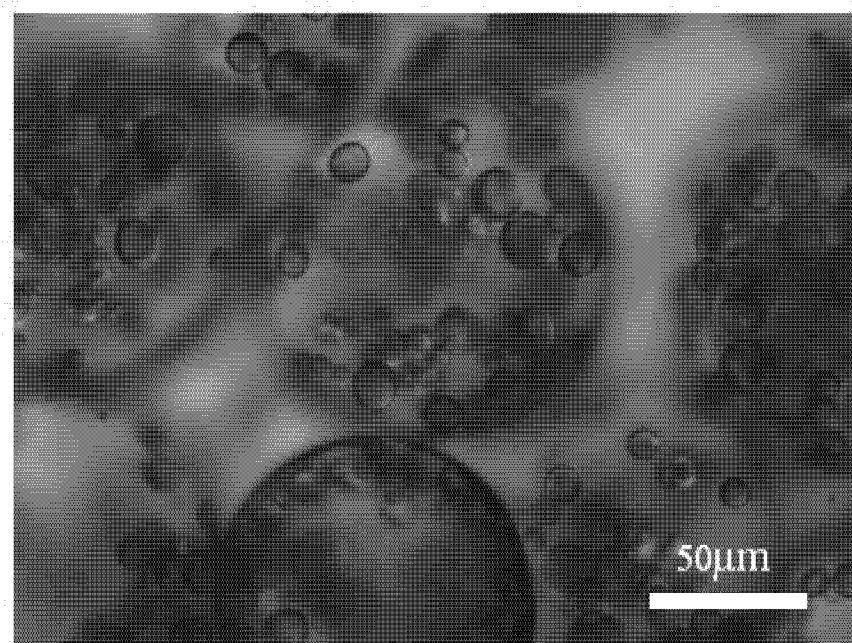


图 2

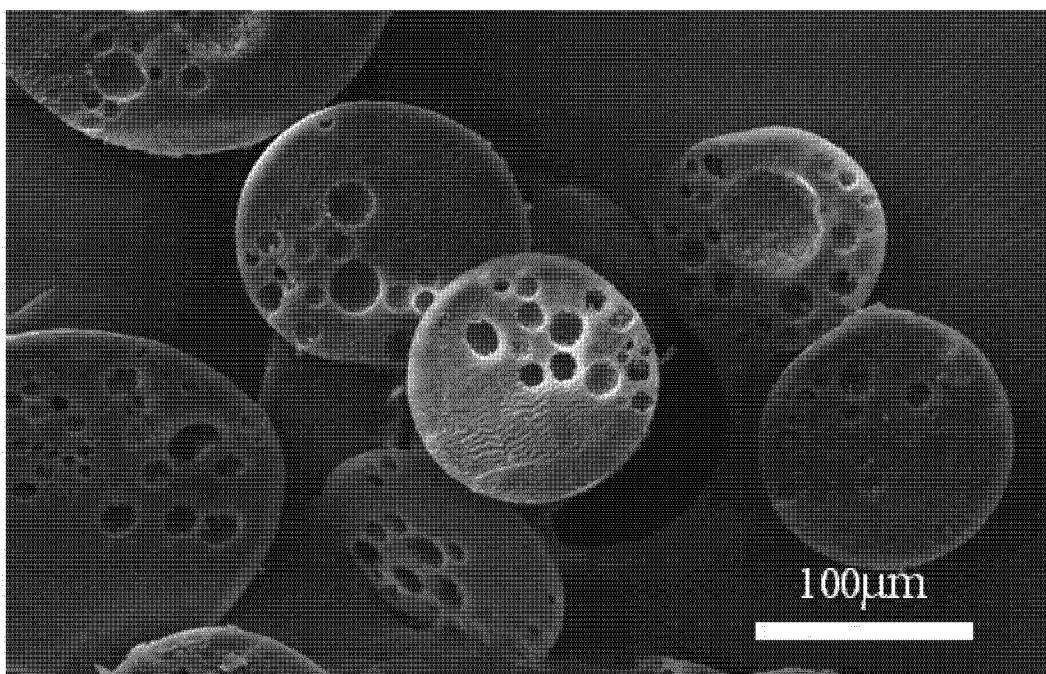


图 3