

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C08L 23/00

C08K 3/22



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98124516.1

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1105741C

[22] 申请日 1998.11.10 [21] 申请号 98124516.1

[71] 专利权人 中国科学院化工冶金研究所

地址 100080 北京市海淀区中关村北二条一
号

[72] 发明人 官月平 刘会洲 安振涛 柯家俊

陈家镛

[56] 参考文献

US4554088A 1985.11.19 C04B35/04

US5356713A 1994.10.18 B32B5/16

US4358388A 1982-11-09 H01F1/00

《化学通报》1997 年第 1 期 1997-01-01 丁小斌

孙宗华 万国详

审查员 李 娟

[74] 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

代理人 李 柏

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 1 页

[54] 发明名称 超顺磁性聚合物微球及其制备方法

[57] 摘要

本发明特别涉及超顺磁性聚合物微球及其制备方法。对沉淀法制备的纳米 Fe_3O_4 颗粒表面进行了亲油层包缚,将其溶解于亲油性烯类单体中成为油相磁性胶体,并分散于含表面活性剂的水相以形成水包油型悬浮液或微悬浮液,引发聚合制造出超顺磁性聚合物微球,其中 Fe_3O_4 高度分散于聚合物交联网络结构中,超顺磁性聚合物微球粒径在 0.1 - 800 μm 之间,磁性 Fe_3O_4 占整个微球的重量比为 0.5 - 50%,不同球之间磁含量均一,化学性质稳定,耐酸碱。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种超顺磁性聚合物微球，由烯类单体聚合物和包含在其内的磁性颗粒组成，其特征在于烯类单体聚合物是由亲油性烯类单体聚合而成的均聚物或共聚物，磁性颗粒是表面包缚有能与亲油性烯类单体聚合物有效相容的脂肪酸亲油层的单畴纳米磁性 Fe_3O_4 颗粒；在超顺磁性聚合物微球内部，包缚的单畴纳米磁性 Fe_3O_4 颗粒高度分散于聚合物交联网络中，具有纳米尺度上的无机颗粒与有机聚合物均匀复合结构，有超顺磁性；磁性聚合物微球粒径在 $0.1\text{--}800\ \mu\text{m}$ 之间，磁性 Fe_3O_4 占整个微球的重量比为 $0.5\text{--}50\%$ ，不同球之间磁含量均一，化学性质稳定，耐酸碱。

2. 按权利要求1所述的超顺磁性聚合物微球，其特征在于所述的包缚的单畴纳米磁性 Fe_3O_4 颗粒具有通过脂肪酸的羧基与磁性 Fe_3O_4 颗粒表面的羟基之间的化学键结合的核/壳式结构，核为粒径介于 $4\text{--}30\text{nm}$ 之间的单畴超顺磁性 Fe_3O_4 颗粒，壳为 C_{8-22} 直链脂肪酸形成的亲油层。

3. 按权利要求1所述的超顺磁性聚合物微球，其特征在于所述的烯类单体均聚物是一种亲油性烯类单体形成的聚合物。

4. 按权利要求1所述的超顺磁性聚合物微球，其特征在于所述的烯类单体共聚物是一种或一种以上亲油性烯类单体与一种或一种以上亲水性烯类单体形成的聚合物，两者的总重量比在 $8:2$ 至 $10:0$ 之间。

5. 一种如权利要求1所述的超顺磁性聚合物微球的制造方法，包括磁性颗粒表面亲油化处理、混合表面亲油化处理的磁性颗粒与亲油性烯类单体溶液以形成油相、溶解至少一种表面活性剂于水溶液中形成水相、分散油相于水相中形成水包油型悬浮液或微悬浮液、热引发聚合反应以形成磁性聚合物微球等工序；其特征在于超顺磁性聚合物微球的制造方法，包括以下几个步骤：

A. 沉淀法制备油相可溶的包缚磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体：

在 $50\text{--}100^\circ$ 下，向含有 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 盐的水溶液中倾入碱液，立刻滴加 C_{8-22} 直链脂肪酸直至水溶液变清为止，即可得到团块状磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体；

B. 悬浮聚合法或微悬浮聚合法制备超顺磁性聚合物微球：

(1) . 将磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体溶解于亲油性烯类单体中形成油相稳定分散的超顺磁性胶体溶液；

- (2). 添加表面活性剂于水溶液中形成水相;
- (3). 在搅拌式反应器中将油相分散于水相中形成水包油型悬浮液或微悬浮液;
- (4). 热引发聚合反应, 即可得到超顺磁性聚合物微球。

6. 按权利要求5所述的制造方法, 其特征在于所述的铁盐水溶液中的 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 的摩尔比为1:2至1:0; 加入的碱 OH^- 与二倍的亚铁离子与三倍的铁离子之和的摩尔比为1:0.1至1:1.5; 加入的 C_{8-22} 直链脂肪酸与沉淀出的磁性 Fe_3O_4 颗粒之重量比在1:3至1:0.5之间。

7. 按权利要求5所述的制造方法, 其特征在于所述的分散悬浮液表面活性剂是一种或一种以上的高分子表面活性剂, 在水中的重量比含量是0.5—8%。

8. 按权利要求5所述的制造方法, 其特征在于所述的分散微悬浮液表面活性剂是由一种 $\text{HLB}>8$ 的离子型低分子表面活性剂和一种醇类助表面活性剂形成的复配物, 两者的重量比为1:0.5至1:5。

超顺磁性聚合物微球及其制造方法

技术领域

本发明涉及磁性聚合物微球，特别涉及超顺磁性聚合物微球及其制造方法。

背景技术

磁性聚合物微球作为一种分离载体，在固定化酶、细胞分类、免疫检测、靶向药物及亲和分离等生物医学和生物化学工程领域具有诱人的应用前景，是当前极具前瞻性的研究课题之一。

现有技术合成磁性聚合物微球的方法主要有高分子包埋法、化学转化法和单体聚合法，其中单体聚合法与高分子包埋法相比，合成的磁性聚合物微球性能较好，化学转化法合成的磁性聚合物微球性能虽好，但合成工艺十分繁琐。

合成磁性聚合物微球的单体聚合法包括磁性颗粒存在下的乳液聚合、分散聚合、种子聚合和悬浮聚合、微悬浮聚合等方法，采用此类方法合成的磁性聚合物微球性能优劣的关键是如何解决无机亲水性磁性颗粒与有机亲油性烯类单体的不相容性问题。

与本发明相关的乳液聚合法（参见 J. Appl. Polym. Sci., Vol. 50, 765-776, 1993）、分散聚合法（参见《功能高分子学报》, Vol. 6, No. 2, 123--130, 1993）和种子聚合法（参见 Colloid. Polym. Sci., Vol. 273, 76—82, 1995）是在表面活性剂稳定的水相磁性流体存在下热引发亲油性烯类单体聚合进行的，此类方法一方面较难合成大粒径磁性聚合物微球，另一方面由于亲油性烯类单体聚合反应不一定都在磁性 Fe_3O_4 颗粒周围发生，致使合成的磁性聚合物微球存在着磁性 Fe_3O_4 颗粒含量不易控制，球内磁性 Fe_3O_4 颗粒团聚成块状，呈多相结构，球与球之间磁含量多少不一，甚至有些微球无磁性，成品产出率低等缺点。

与本发明相近的悬浮聚合法（参见 US 4, 339, 337）及微悬浮聚合法（参见 US 4, 358, 388）是先把烃油亲油化处理的磁性 Fe_3O_4 颗粒加入含部分聚合物的粘稠亲油性烯类单体溶液中，或直接加入亲油性烯类单体溶液中，再将其分散于含表面活性剂的水溶液中，形成水包油型悬浮液或微悬浮液，热引发聚合形成磁性

聚合物微球。实验表明，烃油与亲水性磁性 Fe_3O_4 颗粒结合性差，亲油化处理效果不好，难以在亲油性烯类单体溶液中有效分散，尤其是纳米级磁性 Fe_3O_4 颗粒在聚合过程中由于团聚而发生与烯类单体的相分离在所难免，合成的磁性聚合物微球在性能上存在一些缺陷，如磁性 Fe_3O_4 颗粒含量低（0.8-2.7%）、磁性弱，磁性 Fe_3O_4 颗粒聚集在球周边、复合效果不好，不同球磁含量变化大、均一性差，酸性条件下不稳定等，难以满足实际应用需要。

此外，上述包含多畴或团聚体磁性颗粒的聚合物微球不具有超顺磁性，无外磁场时存在剩磁（ $H_c \neq 0, B_r \neq 0$ ），磁性相互吸引造成使用过程中的分散困难也是一个急需解决的问题。

发明内容

本发明的目的就是针对上述磁性聚合物微球及其制造方法上存在的缺陷，提供一种粒径可控且分布较窄、磁性强而又分布均一、化学性质稳定的超顺磁性聚合物微球以及能使无机磁性 Fe_3O_4 颗粒与有机亲油性单体聚合物形成纳米尺度复合结构的高产率超顺磁性聚合物微球制造方法。

本发明的主要技术方案是：一种在包缚磁性 Fe_3O_4 颗粒存在下用悬浮或微悬浮聚合法制造的超顺磁性聚合物微球，由亲油性烯类单体聚合物和包含在其内的包缚磁性 Fe_3O_4 颗粒组成，其中亲油性烯类单体聚合物主要是由亲油性烯类单体聚合而成的均聚物或共聚物，磁性颗粒是表面包缚有能与亲油性烯类单体聚合物有效相容的脂肪酸亲油层的单畴纳米磁性 Fe_3O_4 颗粒；在超顺磁性聚合物微球内部，包缚的单畴纳米磁性 Fe_3O_4 颗粒高度分散于聚合物交联网络中，具有纳米尺度上的无机颗粒与有机聚合物均匀复合结构，有超顺磁性，无外磁场时无剩磁（ $H_c=0, B_r=0$ ）；超顺磁性聚合物微球粒径在0.1--800 μm 之间，粒度分布相对较窄，磁性 Fe_3O_4 占整个微球的重量比为0.5—50%，不同球之间磁含量均一，化学性质稳定，耐酸碱。

上述包缚的单畴纳米磁性 Fe_3O_4 颗粒具有通过脂肪酸的羧基与磁性 Fe_3O_4 颗粒表面的羟基之间的化学键结合的核/壳式结构，核为粒径介于4-30nm之间的单畴超顺磁性 Fe_3O_4 颗粒，壳为 C_{8-22} 直链脂肪酸形成的亲油层；这里 C_{8-22} 直链脂肪酸是饱和的月桂酸、豆蔻酸、软脂酸、硬脂酸及不饱和的油酸、亚油酸、亚麻酸、桐油酸。

上述亲油性烯类单体均聚物是由一种亲油性烯类单体形成的聚合物；亲油性

烯类单体共聚物是由一种或一种以上亲油性烯类单体与一种或一种以上亲水性烯类单体形成的聚合物，两者的总重量比在8:2至10:0之间；这里的亲油性烯类单体是苯乙烯类、二乙烯苯类、（甲基）丙烯酸酯类、乙烯酯类及其衍生物，亲水性烯类单体是丙烯醇类、丙烯醛类、丙烯酸类、丙烯腈类及其衍生物。

超顺磁性聚合物微球的制造方法，包括磁性颗粒表面亲油化处理、混合表面亲油化处理的磁性颗粒与亲油性烯类单体溶液以形成油相、溶解至少一种表面活性剂于水溶液中形成水相、分散油相于水相中形成水包油型悬浮液或微悬浮液、热引发聚合反应以形成磁性聚合物微球等工序；其特征就在于超顺磁性聚合物微球的制造方法，包括以下几个步骤：

A. 沉淀法制备油相可溶的包缚磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体：

在50—100°下，向含有 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 盐的水溶液中倾入碱液，立刻滴加 C_{8-22} 直链脂肪酸直至水溶液变清为止，即可得到团块状磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体。

B. 悬浮聚合法或微悬浮聚合法制备超顺磁性聚合物微球：

1. 将磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体溶解于亲油性烯类单体中形成油相稳定分散的超顺磁性胶体溶液；

2. 添加表面活性剂于水溶液中形成水相；

3. 在搅拌式反应器中将油相分散于水相中形成水包油型悬浮液或微悬浮液；

4. 热引发聚合反应，即可得到超顺磁性聚合物微球。

上述磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体的制备条件是铁盐水溶液中 Fe^{2+} 与 Fe^{3+} 的摩尔比为1:2至1:0；加入的碱 OH^- 与二倍的亚铁离子与三倍的铁离子之和的摩尔比为1:0.1至1:1.5，这里的碱是 KOH 、 NaOH 、 NH_4OH 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 ；加入的 C_{8-22} 直链脂肪酸与沉淀出的磁性 Fe_3O_4 颗粒之重量比在1:3至1:0.5之间。

上述分散悬浮液表面活性剂是一种或一种以上的高分子表面活性剂，在水中的重量比含量是0.5--8%，这里的高分子表面活性剂是明胶、纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酰胺、聚苯乙烯磺酸盐；分散微悬浮液表面活性剂是由一种 $\text{HLB}>8$ 的离子型低分子表面活性剂和一种醇类助表面活性剂形成的复配物，两者的重量比为1:0.5至1:5，这里的低分子表面活性剂是脂肪酸盐、烷基硫酸盐、脂肪磺酸盐、烷基苯磺酸盐、烷基季胺盐类。

同现有磁性聚合物微球及其制造技术相比，本发明在制造工艺上对纳米磁性 Fe_3O_4 颗粒表面进行了简单而有效的亲油层包缚，使无机亲水性 Fe_3O_4 转变为有机亲油性 Fe_3O_4 ，很好地解决了单畴纳米磁性 Fe_3O_4 颗粒在亲油性烯类单体溶液中的分散

性和相容性问题，避免了纳米磁性 Fe_3O_4 颗粒在聚合过程中容易发生的团聚、沉降和相分离，这种制造工艺上改进的积极效果是磁性聚合物微球性能的优化，具体表现在以下几个方面：①具有超顺磁性，无外磁场时无剩磁（ $H_c=0, B_r=0$ ），使用过程中易分散而不会发生磁性团聚；②磁性 Fe_3O_4 颗粒含量可调，最高可达50%，磁性强，易于磁性分离；③有磁性的聚合物微球产出率 $>90\%$ ，不同球之间的 Fe_3O_4 含量均匀，磁性分离条件一致；④粒度大小在 $0.1\text{--}800\ \mu\text{m}$ 之间可根据需要控制；其中微悬浮聚合法能产生 $0.1\text{--}5\ \mu\text{m}$ 的均匀微球；悬浮聚合法能产生 $3\text{--}800\ \mu\text{m}$ 的微球，通过改进反应器可使粒度分布相对较窄；⑤化学性质稳定，微球分别在 1M HCl 和 1M NaOH 水溶液中浸泡一周磁性基本无变化，说明 Fe_3O_4 已被完全包缚；作为一种分离载体，上述性能符合生物医学和生物化学工程领域的应用需要。

附图说明

附图1：本发明超顺磁性聚合物微球断面结构示意图。

1. 超顺磁性 Fe_3O_4 颗粒；
2. 脂肪酸亲油层；
3. 聚合物交联网络。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明的技术方案作进一步的描述：

1. 沉淀法制备包缚磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体：

实施例1.

向盛有500ml蒸馏水的1升搅拌式反应器中加入0.086摩尔 $\text{FeCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 和0.173摩尔 $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ，升温至 90°C ，倾入含0.956摩尔 $\text{NH}_3\cdot \text{H}_2\text{O}$ 水溶液，立刻开始按 $0.5\text{ml}/\text{min}$ 的速度滴加亚麻酸约15ml，直至看到一个清楚的上清液为止，继续恒温1小时，倾去上清液即可得到黑色团块状包缚磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体。

上述磁性凝聚体总重35克，其中 Fe_3O_4 约20克，透射电镜观察 Fe_3O_4 颗粒近于球形，具有超顺磁性，平均粒径为8nm，相对标准偏差28%；磁凝体在非极性有机溶剂中可溶解成磁性胶体。

实施例2.

在盛有700ml蒸馏水的1升搅拌式反应器中加入0.21摩尔 $\text{FeCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 和0.31摩尔 $\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ，升温至 70°C ，倾入100ml含1摩尔的 NaHCO_3 水溶液，立刻开始按

0.5ml/min的速度滴加硬脂酸约20ml,直至看到一个清楚的上清液为止,继续恒温1小时,倾去上清液即可得到黑色团块状包缚磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体。

上述磁性凝聚体总重65克,其中 Fe_3O_4 约40克,透射电镜观察 Fe_3O_4 颗粒近于球形,具有超顺磁性,平均粒径为15nm,相对标准偏差34%;磁凝体在非极性有机溶剂中可溶解成磁性胶体。

实施例3.

向盛有300ml蒸馏水的1升搅拌式反应器中加入0.130摩尔 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$,升温至50°C,倾入含0.26摩尔的NaOH水溶液50ml,在1小时内同时逐滴加入 H_2O_2 约5ml及豆蔻酸10ml,上清液变清后,升温至80°C恒温1小时,倾去上清液即可得到黑色团块状包缚磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体。

上述磁性凝聚体含磁性 Fe_3O_4 约10克,透射电镜观察 Fe_3O_4 颗粒近于立方形,平均粒径为27nm;磁凝体在非极性有机溶剂中可溶解成磁性胶体。

2. 悬浮聚合法制备超顺磁性聚合物微球:

实施例4.

将实施例1制备的35克包缚磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体加入苯乙烯50克、甲基丙烯酸羟乙酯5克、二乙烯苯10克、过氧化苯甲酰5克组成的有机相中,略经搅拌即可形成稳定分散的油相磁性胶体溶液;在一个带垂直挡流板的1升圆柱形搅拌式反应器中加入500ml蒸馏水和10克聚乙烯醇,50°C恒温搅拌0.5小时后引入上述油相磁性胶体,调节搅拌速度至800rpm,升温到80°C反应6小时,再升温到95°C熟化4小时;冷却后,经磁性分离、洗涤、烘干、等工序,即可得到产出率近于100%的超顺磁性聚苯乙烯微球。

上述超顺磁性聚苯乙烯微球的断面结构如附图所示,包缚磁性 Fe_3O_4 颗粒具有核/壳式结构,核为纳米级单畴超顺磁性 Fe_3O_4 颗粒[1],壳为包缚的亚麻酸亲油层[2],包缚纳米磁性 Fe_3O_4 颗粒高度分散于聚合物交联网络中[3],具有纳米尺度上的无机颗粒与有机聚合物均匀复合结构;微球具有超顺磁性, $H_c=0$, $B_r=0$;激光粒度仪测定粒径在5-15 μm 之间的微球占80%以上;磁性 Fe_3O_4 占整个微球的重量比为20%,不同球之间磁含量均一;微球分别在1M HCl和1M NaOH水溶液中浸泡一周磁性基本无变化,化学性质稳定。

实施例5.

称取实施例1中的包缚磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体28克,溶入甲基丙烯酸甲酯80

克、过氧化苯甲酰5克组成的有机相中，形成稳定分散的油相磁性胶体溶液；在一个带垂直挡流板的1升圆柱形搅拌式反应器中加入500ml蒸馏水、2.5克聚乙烯吡咯烷酮和0.1克次甲基蓝，50°C恒温搅拌0.5小时后引入上述油相磁性胶体，调节搅拌速度至500rpm，升温到80°C反应8小时，冷却后，经磁性分离、洗涤、烘干、等工序，即可得到产出率近于100%的超顺磁性聚甲基丙烯酸甲酯微球。

上述磁性聚甲基丙烯酸甲酯微球具有超顺磁性，激光粒度仪测定粒径在30-70 μm之间的微球占90%以上；磁性 Fe_3O_4 占整个微球的重量比为16%，不同球之间磁含量均一。

实施例6.

称取实施例2中的包缚磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体65克，溶入丙烯酸甲酯40克、丙烯醇10克、过氧化苯甲酰5克组成的有机相中，形成稳定分散的油相磁性胶体溶液；在一个带垂直挡流板的1升圆柱形搅拌式反应器中加入500ml蒸馏水、25克明胶和0.1克次甲基蓝，50°C恒温搅拌0.5小时后引入上述油相磁性胶体，调节搅拌速度至300rpm，升温到80°C反应10小时，冷却后，经磁性分离、洗涤、烘干、等工序，即可得到产出率近于100%的超顺磁性聚丙烯酸甲酯微球。

上述磁性聚丙烯酸甲酯微球具有超顺磁性，激光粒度仪测定粒径在400-700 μm之间的微球占90%以上；磁性 Fe_3O_4 占整个微球的重量比为40%，不同球之间磁含量均一。

3. 微悬浮聚合法制备超顺磁性聚合物微球：

实施例7.

把实施例3中含10克 Fe_3O_4 的包缚磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体全部溶入由苯乙烯65克、甲基丙烯酸5克、二乙烯苯10克和过氧化苯甲酰5克组成的有机相中，形成稳定分散的油相磁性胶体；在盛有500ml蒸馏水的1升搅拌式反应器中，加入十二烷基苯磺酸钠2克、十二醇4克，50°C恒温搅拌1小时，引入上述油相磁性胶体，继续在600rpm下搅拌1小时后，按0.5°C/min的速度升温到80°C反应8小时；冷却后，用磁铁沉降洗涤数次，超顺磁性聚苯乙烯微球的收率约90%。

上述磁性聚苯乙烯微球具有超顺磁性，无团聚，再分散性好；激光粒度仪测定平均粒径约0.6 μm，粒度分布较窄；磁性 Fe_3O_4 占整个微球的重量比为10%，不同球之间磁含量均一。

实施例8.

取实施例3中含10克 Fe_3O_4 的包缚磁性 Fe_3O_4 颗粒凝聚体，全部溶解于醋酸乙烯

酯70克、二乙烯苯10克、过氧化苯甲酰5克组成的有机相中，形成稳定分散的油相磁性胶体；在1升搅拌式反应器中加入500ml蒸馏水、1克十二烷基硫酸钠、1克十六醇及0.1克次甲基蓝，60℃恒温搅拌1小时，引入上述油相磁性胶体，在400rpm搅速下维持此温度反应4小时，再缓慢升温到70℃反应4小时；冷却后，用磁铁沉降洗涤数次，所得超顺磁性聚醋酸乙烯酯微球的收率约90%。

上述磁性聚醋酸乙烯酯微球具有超顺磁性，无团聚，再分散性好；激光粒度仪测定平均粒径约1.5 μm，粒度分布较窄；磁性 Fe_3O_4 占整个微球的重量比为10%，不同球之间磁含量均一。

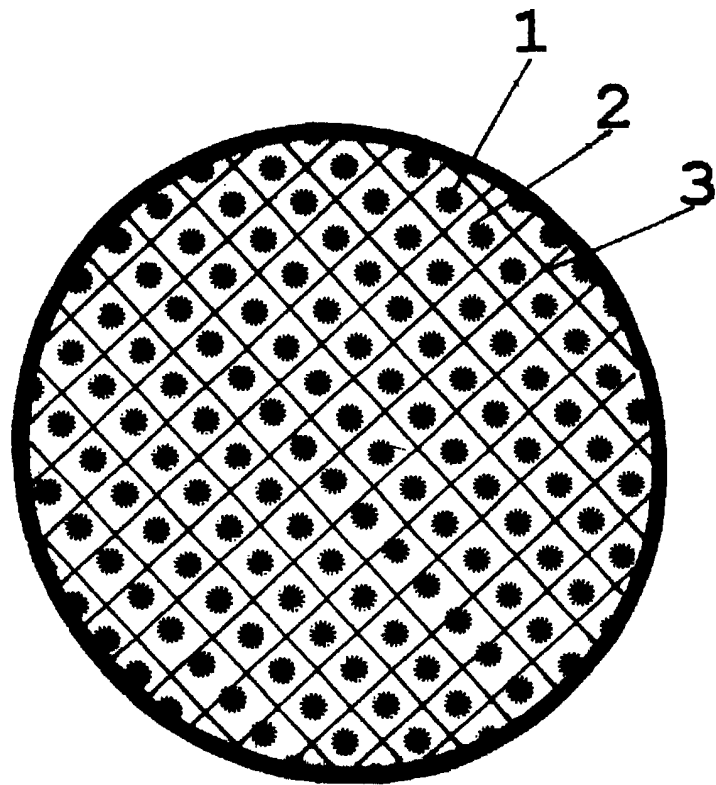


图 1