

综 述

原位生成法制备高分子磁性粒子

许 斌, 窦红静, 孙 康^{*}

(上海交通大学金属基复合材料国家重点实验室, 上海 200030)

摘要: 高分子和无机磁性粒子间因其特性的差异, 较难进行均匀的复合与杂化, 而原位生成法可以制得磁性粒子均匀复合的结构, 较好地解决这一问题。本文对近年来国内外采用原位生成法制备磁性复合粒子的方法进行了比较和综述。

关键词: 高分子; 磁性; 杂化粒子; 原位合成

高分子磁性微纳米粒子是指通过适当的制备方法使有机高分子与无机磁性颗粒结合形成具有一定磁性及特殊结构的复合粒子。由于微纳米粒子较小的尺寸、大的比表面积产生的量子效应和表面效应, 赋予其许多特殊的性质。复合粒子具有磁响应性和特异的表面官能团, 能与其它小分子、大分子或细胞等结合, 然后在磁场的作用下做出某些响应, 因此, 高分子磁性微纳米粒子广泛用于临床诊断、造影成像、靶向药物、生物标记和分离以及酶的固定化等领域。

但是, 由于有机物和无机物的亲和性较差, 将磁性颗粒均匀地分散在分子粒子内是一项较难的工作^[1], 因此复合粒子的制备必须采用特殊的方法。而采用原位生成法可以较好地解决上述的问题。

原位生成法可分为两种, 一是指先制备适当的高分子, 然后无机颗粒在分子提供的受控环境(纳米模板或纳米反应器)下通过化学反应原位生成, 从而实现高分子磁性微纳米粒子的制备; 或是在磁性颗粒存在的情况下, 单体在其表面原位聚合形成高分子, 生成复合粒子。本文将按这两类复合方式, 介绍国内外采用原位生成法制备高分子磁性微纳米粒子的研究进展。

1 纳米模板存在下原位生成磁性颗粒

以此方式来制备高分子磁性微纳米粒子, 首先需制得致密或多孔高分子微纳米粒子, 此粒子根据不同的需要含有可与金属盐形成配位键或离子键的基团(如各种含 N 基团、环氧基、—OH、—COOH、—SO₃H 等), 这些强极性基团可以与强极性的磁性颗粒中的金属离子形成离子键、络合配位键等键合作用, 从而降低微粒间的相互碰撞几率。同时高分子链可以阻止粒子的过度聚集, 有利于形成微纳米粒子。这些极性高分子可以是含有极性基团的均聚型、共聚型的高分子化合物及其共混物等^[2]。在分子纳米粒子内部原位合成磁性粒子(即模板合成法)的方法具有双重优势^[3]: (1)可利用分子纳米粒子作为微反应器; (2)可生成具有一定结构的材料。运用上述方法合成高分子磁性复合粒子的一个典型例子是使用含—COOH 等基团的高分子微粒作为模板, 直接加入合适比例的二价和三价铁盐溶液, 使分子纳米粒子在铁盐溶液中溶胀、渗透, 升高 pH 值, 可得到铁的氢氧化物, 最后升温至适当的温度, 即可得到含有 Fe₃O₄ 微粒的磁性高分子微粒。如模板中含有一NO₂、—ONO₂ 等氧化性基团, 可分别只加入 Fe²⁺ 或 Fe³⁺ 盐溶液, 控制适当的 pH 值和温度, 即可得到含有磁性粒子的高分子磁性微纳米粒子。该方法具有以下几个优

基金项目: 上海科学技术委员会资助项目(05ZR14084);

作者简介: 许斌(1982-), 男, 上海人, 博士研究生, 研究方向为生物高分子材料。

^{*} 通讯联系人: E-mail: ksun@sjtu.edu.cn

势^[4]: (1)因在磁化过程中, 高分子微粒的粒径和粒径分布不变, 因此最终所得的高分子磁性微纳粒子具有与模板粒子一致的分散性; (2)具有超顺磁性的无机微粒均匀地分散在整个高分子微粒中, 且每个粒子含有相同浓度的磁性粒子, 从而保证所有磁性微纳粒子在磁场下具有一致的磁响应性; (3)可以制备各种粒径的致密或多孔高分子磁性微纳粒子(0.1 μm ~ 5 μm), 且可制备磁含量大于 30% 的高磁含量微纳粒子。

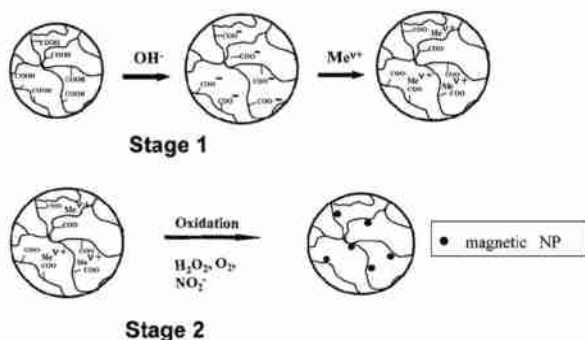


图 1 高分子磁性微纳米粒子的合成示意图^[2]

Figure 1 The schematic of the synthesis of polymer-coated magnetic particles

1.1 高分子微粒模板法

Ugelstad 等^[5,6] 首先采用种子溶胀技术制备了尺寸均一的微米级聚苯乙烯纳米粒子, 然后采用硝化反应将 $-\text{NO}_2$ 基团导入聚苯乙烯纳米粒子内, 再将纳米粒子分散在 Fe^{2+} 溶液中, 使纳米粒子吸收 Fe^{2+} 离子。最后, 在碱性条件下将纳米粒子内的 Fe^{2+} 离子氧化, 使其在纳米粒子内直接生成磁铁的水合物。再通过热处理的方法, 将其转变成 Fe_3O_4 和/或 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 。这种磁性纳米粒子已有工业化产品, 磁含量最高达到 30%, 已经广泛应用于免疫检测、癌症治疗、移植等方面。

Lee 等^[7] 使用原位法合成了抗生物污浊的高分子磁性粒子, 用作磁共振对比剂。首先合成 3-[三甲氧基硅烷]甲基丙烯酸酯[3-(trimethoxysilyl)propyl methacrylate, TMSMA] 和聚乙二醇甲基醚甲基丙烯酸酯[poly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate, PEGMA] 的无规共聚物(TMSMA-*r*-PEGMA), 而后将其和 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 一起溶于去氧蒸馏水中, 通氮气若干分钟, 接着加入 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 溶液, 并剧烈搅拌。反应得到的产物用外磁场移去未反应的聚合物, 磁性粒子则受磁场吸引沉淀下来。沉淀物经多次再分散和磁分离, 得到最后的样品。经实验, 所得粒子在各缓冲溶液(pH 为 1 ~ 10)中均能稳定存在, 且分散良好, 可用于血液环境中。

Morais 等^[8~10] 利用悬浮聚合成的苯乙烯和二乙烯基苯的共聚物(Sty-DVB)空心球模板, 制得的微纳米粒子表观密度: 0.40 g/cm³, 表面积: 120 m²/g, 总孔体积: 0.7 cm³/g, 平均孔直径: 20 nm。然后模板粒子经乙醇处理增加亲水性后置于 FeSO_4 水溶液中, 先在室温下搅拌 1 h, 再在 70 $^\circ\text{C}$ 水浴下导入碱溶液部分氧化 Fe^{2+} 离子, 同时保持搅拌。制得的复合粒子水洗干燥, 平均直径为 200 μm 。该方法的关键在于水合离子向模板粒子孔洞内的扩散, 以及处理过程的次数^[8]。

1.2 微凝胶法

与其它模板粒子相比, 高分子微凝胶具有合成简单功能化容易的优势。这主要源于它的网络状结构: (1)每一个空位都可以用于纳米粒子的成核与长大; (2)针对可能发生的外部因素(例如, 温度、pH 值、离子力或电子场的作用)微凝胶会经历一个体积的改变; (3)功能生物有机体例如小的蛋白质或药物分子可以和微凝胶结合并从其内部释放出来^[11, 12]。

Zhang 等^[3] 使用微凝胶原位合成法, 以 *N*-异丙基丙烯酰胺、丙烯酸、2-羟乙基丙烯酸共聚物微凝胶[poly(NIPAM-AA-HEA)] 为模板, 在模板羧基上吸附 Fe^{2+} , 原位生成 Fe_3O_4 纳米粒子。饱和磁化强度可达 32.4 emu/g^[1]。

Eiden-Assmann 等^[13] 先制备聚甲基丙烯酸胶体, 再将其与乙二胺反应, 引入氨基, 接着加入 FeCl_3 和

FeCl_2 溶液, 使之与胶体充分混合后注入氨水, 得到高分子磁性粒子。所得到的粒子在室温下具有超顺磁性, 平均粒径在 400 nm ~ 700 nm 左右。

Kawaguchi 等^[14]以丙烯酰胺(AAm)、亚甲基双丙烯酰胺(MBAAm)、甲基丙烯酸(Mac)为单体, 异丙醇为溶剂, 用悬浮聚合法制备亚微米级的聚丙烯酰胺微凝胶, 冷冻干燥后, 将其分散在水中吸附 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} , 然后加入氨水, 使 Fe_3O_4 沉淀在微纳米粒子内。磁性颗粒分布在微纳米粒子的内部和表面, 磁含量可达 20% ~ 25%。亲水性纳米粒子对磁性颗粒的包载率较高, 但在水相中使用, 此类颗粒容易泄露出来。因此, Kawaguchi 等分离出磁性纳米粒子后, 进一步对复合纳米粒子进行种子聚合, 在外面包裹一层高分子。

1.3 乳液法

乳液体系中, 水(油)相以纳米尺寸的液滴形式分布在油(水)相中, 并依靠聚集在油水界面处的表面活性剂起到稳定作用, 与油(水)相形成了彼此分离的微区。乳液液滴是一种特殊的纳米空间, 大小可控制在几到几十个纳米之间, 尺度小且彼此分离, 因此可以作为理想的纳米反应器, 防止反应物局部过饱和现象, 从而使微粒的成核及长大过程能均匀进行。如果将颗粒的形成空间限定于乳液胶束内部, 那么颗粒的大小、形态、化学组成和结构等将受到影响, 这就为实现纳米颗粒的人为控制提供了条件。

微乳液是表面活性剂、油相和水相形成的热力学稳定的各向同性的单分散体系, 其分散质点为纳米量级, 它为纳米材料的制备提供理想的模板和微环境。微乳液制备纳米材料具有粒径均匀、可通过调变微乳液组成调节粒径等优点^[15]。所以, 利用微乳液进行原位反应具有它所独有的优势。

Wormuth^[15]利用“双亲水性”二嵌段共聚物(聚氧化乙烯聚甲基丙烯酸嵌段共聚物)形核, 控制超顺磁性铁氧体长大并在空间上稳定生长出的颗粒。干燥后, 被包裹的粒子自然地进入羟乙基甲基丙烯酸和甲基丙烯酸的单体混合物之内再成为胶体溶液, 形成像铁磁流体一样的分散体。铁磁流体(磁性粒子加上单体)加入癸烷反相乳化, 辅以小量的二嵌段共聚物乳化剂, 同时加以超声波, 产生有磁性粒子和单体的微液滴(180 nm)。后续的聚合产生有磁性的乳液。通过多种表征手段, 显示包裹的磁性铁氧体为 5 nm, 乳胶平均直径在 140 ~ 220 nm 之间, 并依赖于乳化剂浓度。有磁活性的乳液包含 18% (wt) 被亲水性高分子包裹的磁性铁氧体。

Okubo 等^[16]先用微乳液聚合法将油溶性 $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ / 十六烷(HD) 包埋在聚二乙烯苯的纳米粒子内。然后再进行热处理, $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ 在高温下分解, 生成的磁性颗粒被包埋在纳米粒子中心位置, 磁含量达到 27%。

Wang 等^[17]利用金属化学沉积法制备苯乙烯丙烯酸共聚物金属复合粒子。第一步, 将苯乙烯和丙烯酸水溶液混合在 70 °C 下搅拌 3 h 形成无皂乳液, 再将过硫酸铵加入, 反应 3 h。反应液冷却后经多次过滤、离心, 得到苯乙烯丙烯酸共聚物粒子的乳胶。第二步, 将第一步的乳胶分散于水中, 加入镍或钴的次磷酸混合溶液($\text{NaH}_2\text{PO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6\text{KNa} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 H_2O) 等, 在 70 °C 下经搅拌、冷却、离心、过滤后, 得到苯乙烯丙烯酸共聚物金属复合粒子。经 TEM 观察, 所得到的粒子粒径平均为 500 nm, 并具有软磁效应。

2 磁性纳米粒子存在下原位生成高分子粒子

与前述相反, 磁性纳米粒子存在下原位生成杂化粒子是将经过表面处理的磁性颗粒加入到单体中, 混合均匀, 然后在适当条件引发单体聚合, 从而制得高分子磁性微纳米粒子。可分为悬浮聚合、分散聚合和乳液聚合等。该方法的关键是磁性颗粒在单体溶液中的分散。

2.1 悬浮聚合法

悬浮聚合法制备高分子磁性微纳米粒子的主要原理是在磁性颗粒、悬浮稳定剂和表面活性剂存在的条件下, 用引发剂使一种或几种单体在磁性粒子表面引发均聚或共聚, 将磁性粒子包裹在聚合物里面。

Ma 等^[18]先制备油酸包裹的 Fe_3O_4 水凝胶, 再采用改良的悬浮聚合法, 在 Fe_3O_4 的表面原位生成甲基丙烯酸、二乙烯基苯、缩水甘油基甲基丙烯酸的共聚物。制得的复合纳米粒子经氨化和活化后, 可用于牛

血清蛋白的固定。

Peniche 等^[19]用四氧化三铁壳聚糖醋酸溶液与甲苯配成 W/O 型乳液,加入戊二醛进行悬浮交联,制得几十到几百纳米的复合纳米粒子,可用于酶的固定和分离。

周春华等^[20]以表面包敷有反应型的表面活性剂十一烯酸钠(NaUA)的 Fe_3O_4 磁性胶体粒子为种子,运用无皂乳液聚合方法原位制备出 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{NaUA-St-BA})$ 核-壳高分子磁性纳米粒子。制得的纳米粒子分布均匀、平均粒径 60 nm,且具有超顺磁性。

2.2 分散聚合法

分散聚合法是指通过一种溶于有机溶剂(或水)的单体聚合生成不溶于该溶剂的聚合物,并形成稳定的分散体系的聚合方式。

Horak 等^[21]首先用化学共沉淀的方法制得 Fe_3O_4 粒子,并用油酸修饰表面,再利用分散聚合在甲苯/t-甲基-1-丙醇溶液中制备磁性聚(2-羟乙基甲基丙烯酸酯)复合粒子。醋酸纤维素丁酸和过氧化联苯甲酰分别作为稳定剂和引发剂。

2.3 乳液聚合法

Xie 等^[22]用共沉淀法制备并用二烷基钠稳定的磁流体与极性有机溶剂(如乙醇、甲醇、丙酮等)配成水相,苯乙烯、丁基丙烯酸、甲基丙烯酸配成油相。两相共混并超声一段时间后,在氮气保护、70℃~80℃水浴下搅拌反应若干小时,制得单分散的高分子磁性微纳米粒子。

Deng 等^[23]通过化学共沉淀法得到的 Fe_3O_4 纳米粒子,然后将其分散在水相中,加入 NaBS 作为表面活性剂,在纳米粒子表面原位聚合苯胺,得到 Fe_3O_4 -PANI 复合的磁性纳米粒子。其粒径大多为 70 nm~100 nm,饱和磁化强度最高可达 55.4 emu·g⁻¹。

另外,Lu 等^[24]综合利用反相微乳液、悬浮聚合等手段,制得了色氨酸修饰的磁性-高分子复合纳米粒子。

Huang 等^[25]利用悬浮交联法让 Fe_3O_4 粒子与 CuTAPc (copper tetra-aminophthalocyanine) 原位络合,形成复合磁性粒子。经检测后发现,CuTAPc 包裹在 Fe_3O_4 表面,使用戊二醛可使漆酶固定在其上。该方法制得的粒子,对酶的固定效果较好,且具有磁性,可用于酶的分离。

3 结 语

综上所述,在两种原位生成反应的过程中,前者由于模板的存在,使磁性杂化粒子的尺度在微纳米范围内可控;而使用后一种方法,表面修饰过的磁性颗粒利于高分子在其表面的聚合,所以使用这两种方法制得的高分子磁性杂化粒子兼具磁性和高分子材料的特点,且在结构、组成、性能等诸方面都具有其特殊性,在医学、生物学、工业应用等众多领域具有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] 马光辉, 苏志国. 高分子微球材料. 北京: 化学工业出版社, 2005. 191.
- [2] 生瑜, 朱德钦, 陈建定. 高分子通报, 2001 (4): 11~16.
- [3] Zhang J G, Xu S Q, Kumacheva E. J Am Chem Soc, 2004, 126 (25): 7908~7914.
- [4] 张珊, 游长江, 陶潜, 等. 广州化学, 2004, 29 (2): 45~60.
- [5] Ugelstad J, Mork P C, Schmid R, et al. Polym Int, 1993, 30: 157~168.
- [6] Ugelstad J, Ellingsen T, Berge A, et al. WO 8303920, US 4774265. 1983-04-22.
- [7] Lee H, Lee E, Kim D K, et al. J Am Chem Soc, 2006, 128: 7383~7389.
- [8] Morais P C, Azevedo R B, Silva L P, et al. Phys Stat Sol (a), 2001, 187 (1): 203~207.
- [9] Morais P C, Azevedo R B, Silva L P, et al. Phys Stat Sol (a), 2004, 201 (5): 898~901.
- [10] Morais C, Azevedo R B, Rabelo D, et al. Chem Mater, 2003, 15 (13): 2485~2487.
- [11] Lynn D M, Amiji M M, Langer R, et al. Angew Chem Int Ed, 2001, 40 (9): 1707~1710.
- [12] Murthy N, Xu M C, Schuck S, Kunisawa J, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100 (9): 4995~5000.
- [13] Lindlar B, Boldt M, Eiden-Asmann S, et al. Adv Mater, 2002, 14 (22): 1656~1658.

[14] Sakagawa M, Fujimoto K, Kawaguchi H. Reprints of 8th Polymer Microspheres Symposium, 1994; 79~82.

[15] Womuth K. J Colloid Interf Sci, 2001, 241 (2): 366~377.

[16] Minami H, Okubo M, Zhara N. Reprints of 13th Polymer Microspheres Symposium, 2004; 117~118.

[17] Wang Y M, Pan C Y. Eur Polym J, 2001, 37 (4): 699~704.

[18] Ma Z Y, Guan Y P, Liu X Q, et al. Adv Technol, 2005, 16 (7): 554~558.

[19] Peniche H, Osorio A, Acosta N, et al. J Appl Polym Sci, 2005, 98 (2): 651~657.

[20] 周春华, 刘威, 张书香, 等. 高分子学报, 2005(4): 606~610.

[21] Horak D, Lednický F, Petrovský E, et al. Macromol Mater Eng, 2004, 289 (4): 341~348.

[22] Xie G, Zhang Q Y, Luo Z P, et al. J Appl Polym Sci, 2003, 87 (11): 1733~1738.

[23] Deng J G, Peng Y X, Ding X B, et al. Chinese J Chem Phys, 2002, 15 (2): 149~152.

[24] Lu S L, Cheng G X, Zhang H G, et al. J Appl Polym Sci, 6(99): 3241~3250.

[25] Huang J, Xiao H Y, Li B, et al. Biotechnol Appl Bios, 2006, 44 (Part 2): 93~100.

In Situ Synthesis of Polymer-coated Magnetic Particles

XU Bin, DOU Hong-jing, SUN Kang

(State Key Laboratory of Metal Matrix Composites, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

Abstract: It is difficult to synthesize polymer-coated magnetic nanoparticles for the immiscibility between the polymer coat and the magnetic nanoparticles. In-situ synthesis provides an approach to fabricate polymer-coated magnetic hybrid particles in which inorganic magnetic nanoparticles are incorporated homogeneously. In this paper a variety of in-situ synthetic methods of polymer-coated magnetic nanoparticles reported in recent years are reviewed, and moreover, different methods are compared in view of their mechanism, requirements and applied fields.

Key words: Polymer; Magnetic; Hybrid particles; In-situ synthesis