

# 磁性 PMMA 微球的制备与表面修饰\*

阳承利 官月平 邢建民 刘俊果 安振涛 刘会洲\*\*

(中国科学院过程工程研究所 分离科学与工程实验室 生化工程国家重点实验室, 北京 100080)

**摘要** 开发了一种制备磁性高分子微球的喷流式悬浮聚合反应新方法. 在疏水性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁流体存在下, 以甲基丙烯酸甲酯(MMA)为聚合单体, 二乙烯苯(DVB)为交联剂, 过氧化苯甲酰(BPO)为引发剂, 聚乙烯醇(PVA)为稳定剂, 采用喷流式悬浮聚合制备了磁性聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)微球, 并对制备的磁性微球进行了表面修饰. 采用振动样品磁强计(VSM)和扫描电子显微镜(SEM)检测了磁性微球的磁性能和形貌, 红外光谱检测了微球表面的活性功能基团. 结果表明磁性微球的比饱和磁化强度为 16.8 emu/g, 表现为超顺磁性, 微球的尺寸为 10  $\mu\text{m}$ , 且大小比较均一.

**关键词** 甲基丙烯酸甲酯 超顺磁性 表面修饰 喷流式悬浮聚合反应 制备 表征

磁性高分子微球兼具高分子微球的表面功能性和磁响应性, 是 20 世纪 70 年代兴起的一种新型生物高分子材料, 在生物分离工程和生物医学工程中展现出独特的优势, 特别在细胞分离<sup>[1]</sup>、固定化酶<sup>[2]</sup>、蛋白质和酶的分离纯化<sup>[3]</sup>、免疫检测<sup>[4]</sup>、靶向药物<sup>[5]</sup>等应用领域中具有诱人的应用前景. 理想的磁性高分子微球要求具有较高的比饱和磁化强度、微球尺寸小、粒径分布窄、化学稳定性好、表面含有丰富的功能基团、且制备工艺简单、价格便宜.

近年来, 表面带功能基团的磁性高分子微球通常采用单体共聚法来制备, 主要包括乳液聚合<sup>[6]</sup>、分散聚合<sup>[7]</sup>、种子聚合<sup>[8]</sup>、悬浮聚合<sup>[9]</sup>和微悬浮聚合<sup>[10]</sup>,

但是在共聚过程中, 功能基团常常被包埋于微球内, 导致微球表面的功能基团含量非常少. 在这些方法中, 悬浮聚合法是一种用于制备磁性高分子微球简单且普遍适用的方法. 然而, 在传统的悬浮聚合法中, 通常采用机械搅拌浆将液滴破碎分散, 使得制备的磁性微球粒径大, 微球的尺寸和磁含量分布不均匀, 致使磁性微球在溶液和磁场中表现的行为各不相同, 从而限制了它的应用.

Ugelstad<sup>[11]</sup>开发了一种在预先制备好的多孔聚合物微球中进行磁性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  多步活化溶胀的方法, 制备了单分散性好的磁性微球. 但该方法的工艺复杂, 产率低, 造成制备的磁性微球相当昂贵.

2004-03-01 收稿, 2004-03-23 收修稿

\* 国家高技术研究发展计划(批准号: 2002A302211)和国家杰出青年基金(批准号: 29925617)资助项目

\*\* 联系人, E-mail: [hzliu@home.ipe.ac.cn](mailto:hzliu@home.ipe.ac.cn)

针对目前磁性微球的制备过程中存在的一系列问题,本研究开发了一种制备磁性高分子微球的喷流式悬浮聚合反应方法.采用喷流式悬浮聚合反应制备出尺寸比较均一的磁性聚甲基丙烯酸甲酯微球,同时对制备的微球进行了表面修饰.并用扫描电子显微镜(SEM)、振动样品磁强计(VSM)及 Fourier 红外光谱(FT-IR)对磁性微球进行了表征.

## 1 实验部分

### 1.1 主要试剂和仪器

甲基丙烯酸甲酯(MMA),分析纯,经减压蒸馏除去阻聚剂;二乙烯苯(DVB),分析纯,用 5%NaOH 溶液清洗除去阻聚剂;过氧化苯甲酰(BPO)、聚乙烯醇(PVA-1788)、聚乙二醇(PEG-400)、甲醇和浓  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  均为北京化学试剂公司分析纯试剂. $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  和  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  均为分析纯,北京双环化学试剂厂提供;油酸,分析纯,北京金龙化学试剂有限公司提供;实验用水均为去离子水.

扫描电子显微镜(SEM, Japan, JEOL, JSM-35CF); 振动样品磁强计(model-155, Digital Measurement System, Inc); Fourier 红外光谱(FT-IR, Bruker, Vector 22).

### 1.2 喷流式悬浮聚合反应(SSP)装置

喷流式悬浮聚合反应(SSP)工艺流程图如图 1 所示.聚合反应釜的正上端安装一孔径为  $50 \mu\text{m}$  的喷流嘴,分散相(油相)装在油相储罐中,并与氮气瓶入口相连,水相溶液装在聚合反应釜中.通过加适当的压力,使油相储罐内的油相流体通过喷流嘴喷流进入聚合反应釜内水相中形成均匀的液滴,水相中的稳定剂便会被吸附在液滴的表面而使液滴稳定,恒温快速聚合反应,即可得到比较均一的磁性高分子微球.

### 1.3 疏水性 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁流体的制备

疏水性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁流体采用改进的共沉淀法制备.将  $0.196 \text{ mol FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  和  $0.098 \text{ mol FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  溶于  $600 \text{ mL}$  去离子水中,快速搅拌(转速  $700 \text{ r/min}$ )并通入氮气.  $20 \text{ min}$  后,升温至  $80^\circ\text{C}$ ,加入  $30 \text{ mL}$  浓

氨水,接着滴加  $20 \text{ mL}$  油酸.  $20 \text{ min}$  后,用磁铁分离弃去上层清液得到磁性凝胶,用去离子水反复洗涤以除去多余的油酸.将得到的  $20 \text{ g}$  磁性凝胶分散于  $30 \text{ mL}$  有机载液(如甲基丙烯酸甲酯)中,即可得到油基  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁流体.

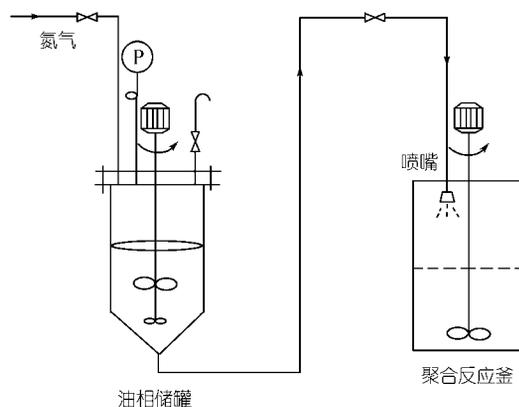


图 1 喷流式悬浮聚合反应(SSP)工艺流程图

### 1.4 喷流式悬浮聚合法制备磁性聚甲基丙烯酸甲酯微球

在聚合反应釜中加入溶解有  $15 \text{ g}$  聚乙烯醇的  $1000 \text{ mL}$  水溶液,在  $80^\circ\text{C}$  下不断搅拌;在油相储罐中加入含有  $25 \text{ g}$  疏水性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁流体、 $70 \text{ mL}$  甲基丙烯酸甲酯、 $5 \text{ mL}$  二乙烯苯和  $4 \text{ g}$  过氧化苯甲酰组成的油相溶液,开动搅拌,使油相溶液始终形成均匀分散的油相流体;通过加适当的压力,使油相储罐内的压力保持  $0.1 \text{ MPa}$ ,油相流体将通过喷流嘴喷流进入聚合反应釜内水相中形成均匀的液滴.恒温  $80^\circ\text{C}$  反应  $1 \text{ h}$ ,再降温到  $60^\circ\text{C}$  熟化  $2 \text{ h}$ ;冷却后,经磁性分离、洗涤等工序,即可得到比较均一的磁性聚甲基丙烯酸甲酯微球.

### 1.5 磁性微球的表面修饰

取磁性聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)微球约  $2 \text{ g}$ ,用甲醇清洗  $3$  次,置于装有温度计、机械搅拌器和回流冷凝管的  $250 \text{ mL}$  三口圆底烧瓶中,加入聚乙二醇(PEG-400)  $80 \text{ mL}$ ,开动搅拌,升温至  $100^\circ\text{C}$ ,蒸去水分,  $3 \text{ h}$  后引入含  $33\%$  甲醇钠-甲醇溶液  $5 \text{ mL}$ ,继续在

此温度反应 24 h. 反应结束后, 磁性分离得固体颗粒, 用甲醇、去离子水分别洗涤 3 次, 得到表面接枝末端羟基(-OH)的磁性聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)微球.

## 1.6 磁性微球的表征

用扫描电子显微镜(SEM)观测磁性微球的形貌和粒径; 磁性微球的磁性能在室温下用振动样品磁强计(VSM)测量; 磁性微球的表面功能基团用 Fourier 红外光谱(FT-IR)测定.

## 2 结果与讨论

### 2.1 喷流式悬浮聚合反应(SSP)的特点

本研究对喷流式悬浮聚合反应(SSP)进行了系统的研究. 通过加适当的压力后, 油相储罐中的油相流体将通过喷流嘴喷流雾化进入聚合反应釜内水相中形成均匀的液滴, 水相中的稳定剂便会吸附在液滴的表面而形成稳定的液滴. 实验发现液滴的形成过程中有一个最佳压力, 超过最佳压力后, 液滴的喷流速度随着压力的增大而增大, 液滴会变得足够的细. 但是压力过大, 液滴的受力与界面张力之间的平衡被破坏, 最终导致液滴分布不均匀. 在本研究中, 所用喷流嘴的孔径为 50  $\mu\text{m}$ , 为了获得比较均匀的液滴, 最佳的压力被恒定为 0.1 MPa. 另外还发现, 在控制液滴尺寸过程中, 喷流嘴与水相液面之间的距离也是一个非常重要的因素. 因为安装在聚合反应釜上端的喷流嘴可以上下调节, 所以通过调节喷流嘴与水相液面之间的距离可以得到理想的液滴. 如果喷流嘴距水相液面太低, 油相流体不可能更好地喷流雾化就进入水相中, 造成形成的液滴过大且不均一. 相反, 如果喷流嘴距水相液面太高, 喷流出的液滴会随着喷流高度的增加而向下扩散的面积增加

非常大, 造成液滴无法进入水相反应器中, 所以喷流嘴的高度不能过高. 为了获得大小为 10  $\mu\text{m}$  且比较均一的微球, 喷流嘴被恒定在距水相液面 20 cm 处.

在本研究中, 油相溶液是由甲基丙烯酸甲酯(MMA)、疏水性 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁流体、二乙烯苯(DVB)和过氧化苯甲酰(BPO)组成. 聚乙烯醇(PVA)在水相中用作稳定剂来稳定液滴. 因为自制的表面包覆油酸的疏水性 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 磁流体的粒径大约为 8 nm 并表现出超顺磁性<sup>[12]</sup>, 通过适当地搅拌, 它很容易与由甲基丙烯酸甲酯(MMA)、二乙烯苯(DVB)和过氧化苯甲酰(BPO)组成的有机物混合形成均匀的流体. 在适当的压力下, 油相流体通过喷流嘴喷流进入聚合反应釜内水相中形成比较均匀的液滴, 水相中的稳定剂(PVA)便会被吸附在液滴的表面而使液滴稳定. 为了使液滴在水相中快速固化, 聚合反应釜中水相的温度设定为 80 $^\circ\text{C}$ , 在此温度下, 聚合反应快速进行, 有利于形成大小比较均一的磁性高分子微球. 而在传统的悬浮聚合反应中, 反应体系常常由疏水性单体、磁流体、水(介质)、稳定剂和疏水性引发剂组成, 液滴的分散采用机械搅拌浆分散, 因而在聚合过程中液滴之间的团聚和再分散常常发生, 导致制备的磁性微球粒径大、尺寸分布不均匀. 而喷流式悬浮聚合反应采用了液滴喷流均匀分散代替了机械搅拌浆分散, 能制备出尺寸比较均一、单分散性较好的磁性微球.

### 2.2 磁性微球的表面修饰

磁性聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)微球在甲醇钠( $\text{CH}_3\text{ONa}$ )催化剂作用下, 与聚乙二醇(PEG-400)发生醇-酯交换反应, 可以在微球表面接枝末端羟基(-OH). 其反应过程如下:

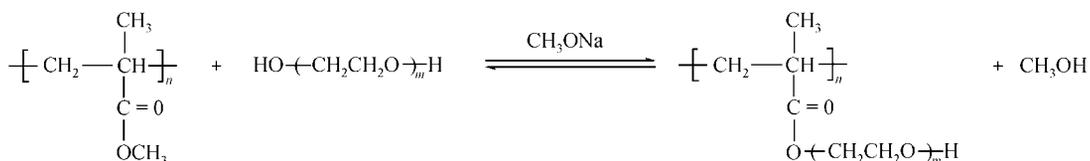


图 2 显示了磁性 PMMA 微球与聚乙二醇 (PEG-400) 发生酯交换反应前后在  $4000\sim 1500\text{ cm}^{-1}$  范围内的红外吸收光谱图. 对比反应前后的谱图变化可以看出, 反应后在  $3400\text{ cm}^{-1}$  附近出现了形状尖锐的 PEG-400 羟基 O-H 伸缩振动吸收峰<sup>[13]</sup>, 而且, 反应后  $2800\sim 3000\text{ cm}^{-1}$  之间甲基和亚甲基 C-H 伸缩振动吸收峰与  $1735\text{ cm}^{-1}$  处酯基 C=O 伸缩振动吸收峰的相对吸收强度 ( $I_{2950}/I_{1735}$ ) 明显增大, 说明 PEG-400 与磁性 PMMA 微球的含量比增加, 即有较多的 PEG-400 被接枝在微球表面.

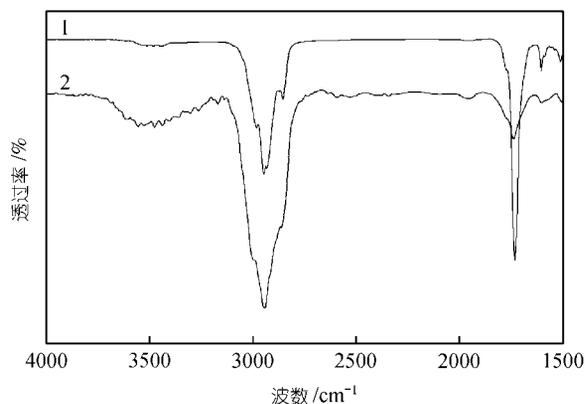


图 2 磁性 PMMA 微球与 PEG-400 酯交换反应前(1)和反应后(2)在  $4000\sim 1500\text{ cm}^{-1}$  范围内的红外光谱图

磁性 PMMA 微球与聚乙二醇的酯交换反应是一种界面高分子化学反应, 由于受表面电荷、空间位阻和相容性的影响, 反应要比小分子困难的多, 往往需要更加剧烈的反应条件. 实验采用甲醇钠作催化剂比使用 NaOH 催化剂获得了更好的反应效果, 这是因为甲醇钠的亲核能力很强, 能够有效攻击酯的酰基碳原子, 促使中间体的形成, 从而加速化学反应的进行. 醇-酯交换反应是一个可逆反应<sup>[14]</sup>, 直接用高沸点的聚乙二醇 (PEG-400) 做溶剂, 提高反应温度, 使反应生成的甲醇不断蒸出, 化学反应持续向右进行, 可以在磁性 PMMA 微球表面接枝更高容量的末端羟基 (-OH).

### 2.3 磁性微球的性质

图 3 显示了磁性聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 微球的扫描电子显微镜 (SEM) 图. 由图 3 可以看出, 磁性

微球的平均直径约为  $10\text{ }\mu\text{m}$ , 微球的单分散性较好, 且大小比较均一. 这说明了采用喷流式悬浮聚合反应法能制备出大小比较均一、且单分散性较好的磁性微球.

图 4 是在室温下测定的磁性聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 微球表面修饰前后的磁化曲线. 磁化曲线显

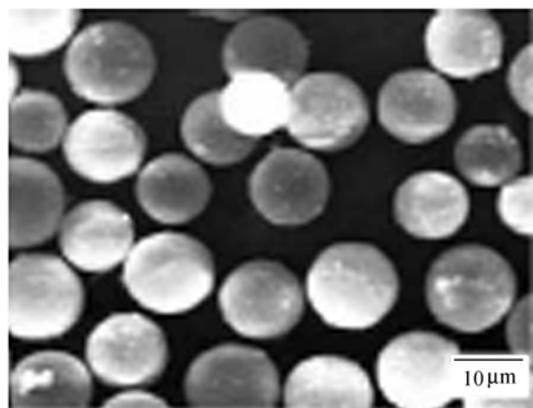


图 3 磁性 PMMA 微球的 SEM 图

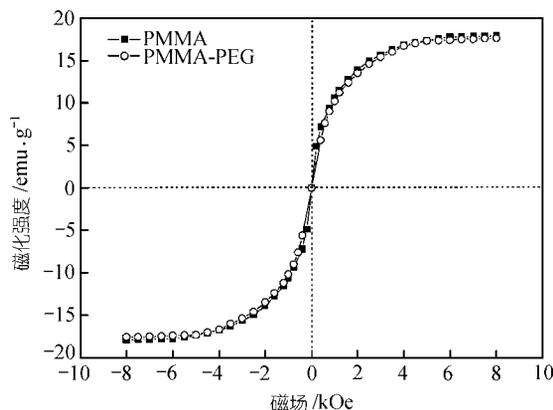


图 4 磁性 PMMA 微球表面修饰前和修饰后的磁化曲线

示出无磁滞现象, 在外加磁场等于 0 时, 剩余磁化强度和矫顽力均为 0, 这说明表面修饰前后的磁性微球均具有超顺磁性. 这是因为自制的表面包覆油酸的疏水性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁流体的粒径大约为  $8\text{ nm}$  并表现出超顺磁性<sup>[12]</sup>, 在聚合反应过程中,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁流体仍然以大小为  $8\text{ nm}$  的纳米粒子均匀分散于聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 微球中. 图 4 中还显示了磁性聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 微球在表面修饰前后的比饱和磁化强度分别为  $17.2$  和  $16.8\text{ emu/g}$ . 磁性微球在表面修饰前

后的比饱和磁化强度变化很小, 这说明在本实验条件下进行磁性微球表面修饰, 对磁性微球的性能没有影响. 同时从图4中还可以发现磁性微球在表面修饰后, 其比饱和磁化强度有稍微的降低, 这是因为微球表面接枝有高容量的聚乙二醇所致, 因此可以推出磁性微球的表面修饰是成功的.

### 3 结论

本研究开发了一种制备磁性高分子微球的喷流式悬浮聚合反应新方法. 在疏水性  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  磁流体存在下, 采用喷流式悬浮聚合法制备了比较均一的磁性聚甲基丙烯酸甲酯微球, 并对制备的磁性微球进行了表面修饰. 采用 VSM 和 SEM 检测了磁性微球的磁性能和形貌. 与传统的聚合方法相比, 采用喷流式悬浮聚合法制备的磁性聚甲基丙烯酸甲酯微球的尺寸为  $10\ \mu\text{m}$ , 且大小比较均一, 表现出较高的比饱和磁化强度. 红外光谱检测表明磁性微球表面含有丰富的醇羟基.

致谢 中国科学院过程工程研究所陈家镛院士对本文的写作提出了宝贵的意见, 在此表示感谢.

### 参 考 文 献

- 1 Kronick P, Gilpin R W. Use of superparamagnetic particles for isolation of cells. *J Biochem Biophys Methods*, 1986, 12: 73~80[DOI]
- 2 Li X H, Sun Z H. Synthesis of magnetic polymer microspheres and application for immobilization of proteinase of *Bacillus subtilis*. *J Appl Polym Sci*, 1995, 58: 1991~1997[DOI]
- 3 Abudiyab T, Beitle R R. Preparation of magnetic immobilized metal affinity separation media and its use in the isolation of proteins. *J Chromatogr A*, 1998, 795: 211~217[DOI]
- 4 Josephson L. Magnetic particles for use in separations. US Patent, 4 672 040, 1987-06-09
- 5 Gupta P K, Hung C T. Magnetically controlled targeted micro-carrier systems. *Life Sci*, 1989, 44: 175~186[DOI]
- 6 Kondo A, Kamura H, Higashitani K. Development and application of thermosensitive magnetic immunomicrospheres for antibody purification. *Appl Microbiol Biotechnol*, 1994, 41: 99~105[DOI]
- 7 Horák D. Magnetic polyglycidylmethacrylate microspheres by dispersion polymerization. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 2001, 39: 3707~3715[DOI]
- 8 Lee J, Senna M. Preparation of monodispersed polystyrene microspheres uniformly coated by magnetite via heterogeneous polymerization. *Colloid Polym Sci*, 1995, 273: 76~82
- 9 Liu X Q, Guan Y P, Xing J M, et al. Synthesis and properties of micron-size magnetic polymeric spheres with epoxy group. *Chinese J Chem Eng*, 2003, 11: 731~735
- 10 Daniel. Magnetic polymer latex and preparation process. US Patent, 4 358 388, 1982-11-09
- 11 Ugelstad J, Ellingsen T, Berge A, et al. Magnetic polymer particles. PCT Int Appl, WO Patent, 8 303 920, 1983-11-10
- 12 Liu X Q, Liu H Z, Xing J M, et al. Preparation and characterization of superparamagnetic functional polymeric microspheres. *China Particuology*, 2003, 1: 76~79
- 13 吴瑾光. 近代傅立叶变换红外光谱技术及应用. 北京: 科学技术文献出版社, 1994. 595~599
- 14 段行信. 实用精细有机合成手册. 北京: 化学工业出版社, 2000. 135~136