

·研究简报·

热敏性高分子包裹的磁性微球的合成*

丁小斌 孙宗华 万国祥

(中国科学院成都有机化学研究所 成都 610041)

江英彦

(中国科学院化学研究所 北京 100080)

关键词 Fe_3O_4 磁流体, 热敏性, 磁性微球, 低临界溶解温度

磁性高分子微球由于其在外加磁场作用下简单、快速易行的磁分离特性, 其在细胞分离、固定化酶、靶向药物等领域的应用研究日益活跃, 并显示出较好的应用前景^[1]. 有关文献报道了制备磁性微球的不同方法^[2]. N-异丙基丙烯酰胺(N-isopropylacrylamide (NIPAM))的聚合物是具有低临界溶解温度(Lower Critical Solution Temperature (LCST))的热敏材料, 近年来有关聚N-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)的报道与日俱增, 其在药物控释、固定化酶、细胞培养、温敏开关膜等方面的潜在应用价值已引起各国学者的浓厚兴趣^[3,4]. 本文采用分散聚合法, 在醇/水体系中, 在 Fe_3O_4 磁流体存在下, 通过苯乙烯(St)与N-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)共聚, 合成出 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ 微球, 该微球除具有一般磁性微球快速、简便的磁分离特性外, 同时, 还具有热敏特性. 该热敏性磁性微球可望用于蛋白质和酶的纯化、回收以及酶的固定化等领域. 研究了引发剂、单体、稳定剂浓度等聚合条件对微球合成的影响.

1 试剂

苯乙烯(分析纯), 经10%NaOH溶液除阻聚剂; N-异丙基丙烯酰胺(Aldrich), 经1:1正己烷、甲苯混合液重结晶; 聚乙二醇PEG, ($M_w = 4000$), 过硫酸钾(KPS)、乙醇等试剂均为分析纯, 未经进一步纯化, 直接使用, 水为重蒸水.

2 合成

$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ 热敏性磁性微球的合成在250mL四颈瓶中进行, 将 Fe_3O_4 磁流体($\bar{d} = 50\text{nm}$, 自制)、单体、引发剂等加入到反应体系中, 在氮气保护下, 于70℃反应24h, 产物经磁分离, 透析及1mol/L盐酸浸泡48h, 洗涤、纯化后备用.

3 表征

$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ 微球粒径由扫描电镜(AMPAY-1000)以及与之联机的计算机图象处理系统测定; 其流体动力学直径(hydrodynamic size)用SALD-2001(Shimadu)激光散射粒度分析仪测定; 微球中PNIPAM以及 Fe_3O_4 的含量分别用元素分析仪(1106, Carlo

* 1998-01-05 收稿; 1998-03-11 修稿; 国家自然科学基金资助项目(基金号 59573011)

Erba)和原子吸收光谱仪(4100ZL, PE, USA)测定.

4 结果与讨论

图 1 为合成得到的热敏磁性微球的扫描电镜照片,其粒径大小呈多分散状.改变反应条件,可以合成得到平均粒径范围在 $5 \sim 100 \mu\text{m}$ 之间的微球.微球中所含 Fe_3O_4 量为 $20 \sim 100 \text{mg/g}$. 所得 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ 微球其流体动力学直径(hydrodynamic size)依赖于温度的变化,如图 2 所示,微球在水中的粒径随温度的升高而发生收缩.

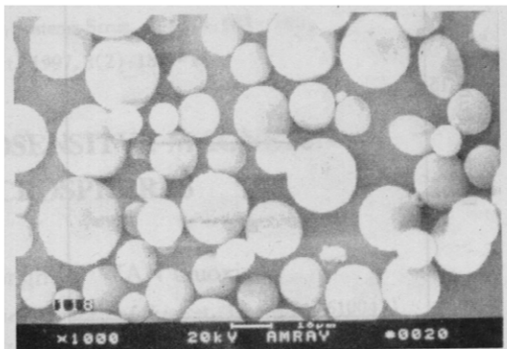


Fig. 1 Scanning electron micrograph of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ microspheres

Polymerization conditions: 4.92wt% PEG, 2.0wt% KPS, 8.20wt% Fe_3O_4 , NIPAM/St = 4/11, Ethanol/ H_2O (mL/mL) = 1.35

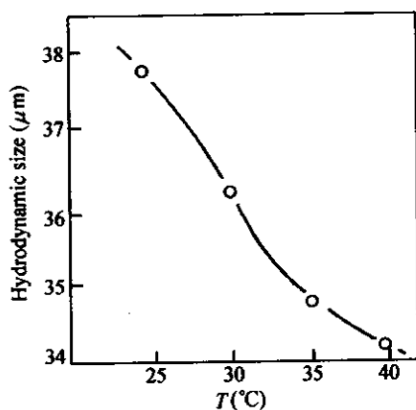


Fig. 2 Temperature dependence of the hydrodynamic size of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ microspheres

Polymerization conditions: 4.92wt% PEG, 3.0wt% KPS, 8.20wt% Fe_3O_4 , NIPAM/St = 5/10, Ethanol/water(mL/mL) = 1.35

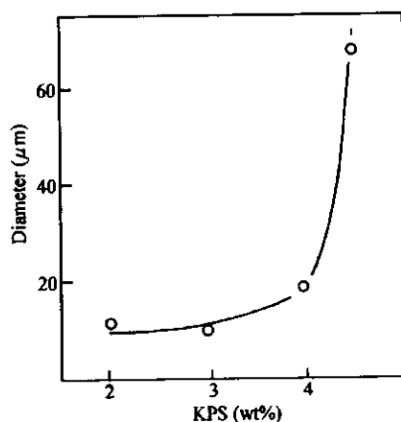


Fig. 3 Effect of KPS on $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ microspheres

Polymerization conditions: 4.92wt% PEG, 8.20% Fe_3O_4 , NIPAM/St = 4/11, Ethanol/water (mL/mL) = 1.35

聚乙二醇(PEG)作为稳定剂对 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ 粒径的影响如图 4 所示.在 0.98 ~ 8.20wt% 的浓度范围内,PEG 对微球粒径的影响不大,而我们以往对相似反应体系的

研究结果表明^[5], PEG 对 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PSt}$ 磁性微球的粒径影响却很大, 无疑是加入 NIPAM 单体所引起, 其影响机理有待进一步研究.

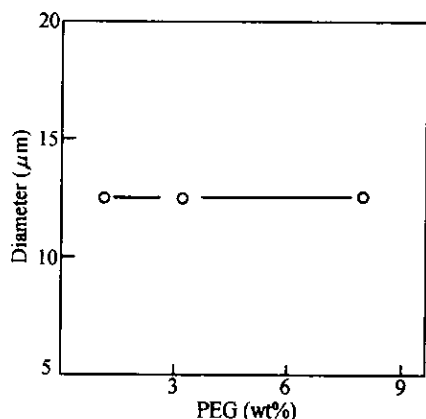


Fig. 4 Effect of PEG on $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ microspheres

Polymerization conditions: 8.20wt% Fe_3O_4 , 3.0wt% KPS, NIPAM/St = 4/11, Ethanol/water (mL/mL) = 1.35

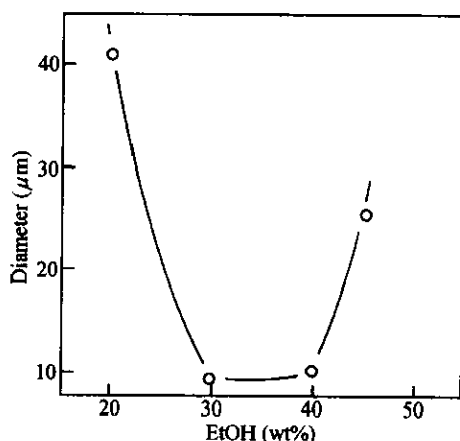


Fig. 5 Effect of Ethanol on $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ microspheres

Polymerization conditions: 4.92wt% PEG, 8.20wt% Fe_3O_4 , 3.0wt% KPS, NIPAM/St = 4/11

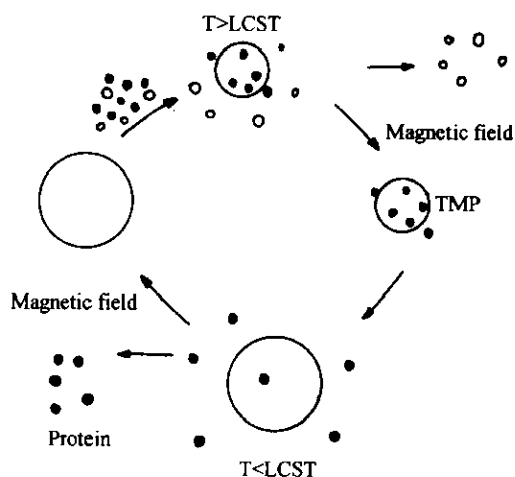


Fig. 6 Protein separation scheme for thermosensitive magnetic particles (TMP)

乙醇作为 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ 微球合成的反应介质之一, 对微球的粒径有较大的影响. 图 5 显示, 在乙醇含量为 30~40wt% 的范围内, 所得微球粒径相差不大, 超过这个范围, 均得到较大粒径的微球, 当乙醇含量增加至 50wt% 时, 得到产物的粒径为 2mm 左右的异形颗粒.

$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ 微球在水溶液中具有明显的热敏特性, 当温度高于 LCST 时, 微球发生收缩, 其表面由亲水性转变为疏水性, 其表面这种可逆的亲-疏水性变化特征, 可望用于生物医学、生物化学等领域, 如用于蛋白质、酶的分离、浓缩, 其过程如图 6 所示, 当温度高于 LCST 时, 微球可吸附大量蛋白质, 通过磁分离, 将吸附

的蛋白质在低于 LCST 的温度下解吸, 如此反复, 可迅速、方便地分离蛋白质.

REFERENCES

- 1 Josephon. USP 4, 672, 040, 1987
- 2 Ugelstad J, Berge A, Ellingsen T, et al. Prog Polym Sci, 1992, 17: 87~160
- 3 Schild H G. Prog Polym Sci, 1992, 17: 163~249
- 4 Fujimoto K, Mizuhara Y, Tamura N, et al. J Intel Mater Systems Struc, 1993, 4: 183~189
- 5 DING X B, SUN Z H, WANG X, et al. Chin Chem Lett, 1997, 8(2): 183~184

SYNTHESIS OF THERMOSENSITIVE MAGNETIC
POLYMER MICROSPHERES

DING Xiaobin, SUN Zhonghua, WAN Guoxiang

(Chengdu Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041)

JIANG Yingyan

(Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080)

Abstract $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ thermosensitive magnetic microspheres with core/shell structure were prepared by copolymerization of styrene (St) and N-isopropylacrylamide (NIPAM) in the presence of Fe_3O_4 magnetic fluid in ethanol/water medium. The content of Fe_3O_4 is about 20~100mg/g in the microspheres. The hydrodynamic diameter of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ is depended on temperature and shrank above the lower critical solution temperature (LCST) in water. Thermosensitive magnetic microspheres with average diameter size range from 5 to 100 μm were obtained by different reaction conditions. Higher initiator concentration formed larger $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ microspheres, Ethanol played important roles in the polymerization, while the stabilizer PEG has smaller effect for the size of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{P}(\text{St-NIPAM})$ microspheres.

Key words Fe_3O_4 magnetic fluid, Thermosensitive, Magnetic microsphere, LCST