



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102989401 A

(43) 申请公布日 2013.03.27

(21) 申请号 201210510948.2

(22) 申请日 2012.12.04

(71) 申请人 复旦大学

地址 200433 上海市杨浦区邯郸路 220 号

(72) 发明人 汪长春 金莎

(74) 专利代理机构 上海正旦专利代理有限公司

31200

代理人 陆飞 盛志范

(51) Int. Cl.

B01J 13/14 (2006.01)

C08F 220/06 (2006.01)

C08F 220/14 (2006.01)

C08F 212/36 (2006.01)

C08F 222/36 (2006.01)

C08F 2/06 (2006.01)

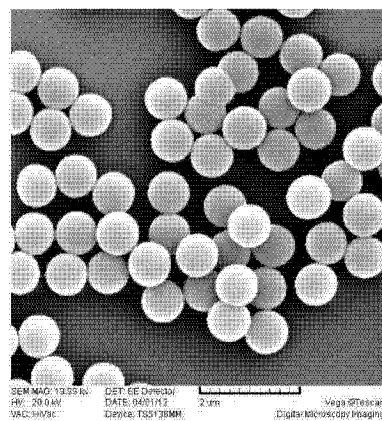
权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 2 页

(54) 发明名称

一种聚合物凝胶微球的回流沉淀聚合制备方法

(57) 摘要

本发明属于新材料及生物技术领域,具体涉及一种聚合物凝胶微球的回流沉淀聚合制备方法。本发明改进蒸馏沉淀技术制备单分散亲水性功能微球,将其中的蒸馏步骤改为回流步骤,加入磁力搅拌;在反应过程中可以额外滴加单体增加微球粒径。本发明保留了蒸馏沉淀技术耗时短、无需添加乳化剂或稳定剂、反应温和容易控制等优点,并简化了装置,减少了蒸馏沉淀过程中的胶体失稳现象,改善了反应的可控性及可操作性。制备的聚合物凝胶微球粒径大小均匀,粒径和收率可通过改变反应时间、单体浓度、交联剂含量等条件调控,具有良好的应用前景。



1. 一种聚合物凝胶微球的制备方法,其特征在于:采用回流沉淀聚合技术,具体步骤如下:

取一只两口烧瓶,将聚合单体、交联剂、引发剂分散于溶剂中,在其中一个瓶口安装球形冷凝管,另一个瓶口密封;

将整个装置浸入油浴中,开启搅拌,升温至 60-120℃后恒温进行回流,回流开始后体系内出现白色混浊,反应 0.5-4h 后停止;

将烧瓶内白色液体倒出,离心分离,将上层清液倒掉,加入无水乙醇超声分散再离心分离,如此反复清洗三次。

2. 根据权利要求 1 所述的聚合物凝胶微球的制备方法,其特征在于在反应过程中还滴加共聚单体。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的聚合物凝胶微球的制备方法,其特征在于:

所述的聚合单体为甲基丙烯酸、丙烯酸、聚乙二醇、N-2-羟丙基-甲基丙烯酰胺、羟乙基甲基丙烯酸酯、乙烯基吡啶、乙烯基咪唑、N-乙烯基吡咯烷酮、N-乙烯己内酰胺、N-异丙基丙烯酰胺,或者均聚,或它们之间以不同组合共聚;

所述的交联剂为二乙烯基苯、N,N'-亚甲基双丙烯酰胺、二甲基丙烯酸乙二醇酯或 N,N'-双(丙烯酰)脒胺;

所述的引发剂为偶氮二异丁腈、偶氮二异戊腈、偶氮二异庚腈或过氧化二苯甲酰;

所述溶剂为单一溶剂或混合溶剂,其中,单一溶剂为乙醇、乙腈、水、四氢呋喃、甲基异丁基酮或甲苯;混合溶剂为乙腈与乙醇、乙腈与四氢呋喃、乙腈与水、乙醇与甲苯、甲基异丁基酮与乙腈的组合物。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的聚合物凝胶微球的制备方法,其特征在于所述的聚合反应体系中亲水聚合单体及交联剂的浓度之和的浓度为 0.01 wt % 到 30wt% 之间。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的聚合物凝胶微球的制备方法,其特征在于所述交联剂的用量与交联剂和烯类聚合单体总量的比值在 5wt% 到 60wt% 之间。

6. 根据权利要求 1 所述的聚合物凝胶微球的制备方法,其特征在于所述聚合物凝胶微球粒径在 100nm-3μm 之间,微球收率在 15% 到 65% 之间。

7. 根据权利要求 2 所述的聚合物凝胶微球的制备方法,其特征在于所述聚合物凝胶微球粒径在 100nm 到 500nm 之间。

一种聚合物凝胶微球的回流沉淀聚合制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于新材料及生物技术领域,具体涉及一种聚合物凝胶微球的制备方法。

背景技术

[0002] 由于具有均匀规整的形态以及可反应官能团,单分散功能微球在色谱分离、涂料添加剂、生物载体和药物缓释等方面有着广泛的应用。目前由于制备方法的限制,单分散亲水性聚合物凝胶微球的制备一直是人们关注的热点。

[0003] 目前世界上有许多课题组采用蒸馏沉淀的方法制备聚合物凝胶微球,用单体、溶剂和引发剂通过简单的蒸馏而不用搅拌,使得在蒸发溶剂的过程中聚合物从溶剂中沉淀出来,反应体系由均相变成非均相,引发单体聚集成核并逐步增大形成单分散微球。该法聚合得到的微球外形与表面整洁规整,均一性较高。

[0004] 蒸馏沉淀法的优点在于反应过程简单,耗时短(一般为 1—2h),容易控制,聚合过程中不用加入稳定剂或表面活性剂,微球表面整洁。然而反应过程中需蒸馏使得反应装置较复杂,蒸出溶剂的过程也产生污染和不必要的浪费,不符合绿色化学的原则;另外,体系内不加搅拌使得反应不均匀而容易产生胶体失稳,在蒸馏过程中溶剂减少使得容器壁上粘有较多聚合物可能导致单体转化率和微球粒径受到限制。

[0005] 因此,对蒸馏沉淀技术进行改进,开发新的制备聚合物凝胶微球方法十分必要。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提出一种制备聚合物凝胶微球的新方法,即回流沉淀聚合方法,以克服现有制备方法的不足。

[0007] 本发明提出的制备聚合物凝胶微球的方法,是将蒸馏沉淀技术中的蒸馏步骤改为回流步骤,加入搅拌,并在反应过程中可以额外滴加单体增加微球粒径。具体步骤如下:

取一只两口烧瓶,将聚合单体、交联剂、引发剂分散于溶剂中,在其中一个瓶口安装球形冷凝管,另一个瓶口密封;

将整个装置浸入油浴中,开启搅拌,升温至 60-120℃后恒温进行回流,回流开始后很快体系内出现白色混浊,反应 0.5-4h 后停止;

将烧瓶内白色液体倒出,离心分离(例如可以 12000rpm 离心 5min),将上层清液倒掉,加入无水乙醇超声分散再离心分离,如此反复清洗三次。

[0008] 在反应过程中,根据需要,还可滴加聚合单体,即用注射泵从密封的瓶口以一定的速度滴加入聚合单体。

[0009] 本发明中,所述的聚合单体为甲基丙烯酸(MAA)、丙烯酸(AA)、聚乙二醇(PEG, Mn=300, 475, 526, 600, 800, 900, 1000)、N-2-羟丙基-甲基丙烯酰胺(HPMA)、羟乙基甲基丙烯酸酯(HEMA)、乙烯基吡啶(Vinylpyridine)、乙烯基咪唑(Vinylimidazole)、N-乙烯基吡咯烷酮(N-Vinylpyrrolidone)、N-乙烯己内酰胺(VCL)、N-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)等单体,可以均聚,或者它们之间以不同组合共聚。

[0010] 本发明中,所述的交联剂为二乙烯基苯(DVB)、N,N-亚甲基双丙烯酰胺(MBA)、二甲基丙烯酸乙二醇酯(EGDMA),或N,N'-双(丙烯酰)脒胺(BACy)等。

[0011] 本发明中,所述的引发剂为偶氮二异丁腈(AIBN)、偶氮二异戊腈(AMBN)、偶氮二异庚腈(ADVN)或过氧化二苯甲酰(BPO)等。

[0012] 本发明中,所述溶剂为单一溶剂或混合溶剂。单一溶剂为乙醇、乙腈、水、四氢呋喃、甲基异丁基酮或甲苯;混合溶剂为不同比例的乙腈-乙醇、乙腈-四氢呋喃、乙腈-水、乙醇-甲苯、甲基异丁基酮-乙腈的组合物。

[0013] 本发明中,聚合反应温度为60-120°C;反应时间为0.5-4h。

[0014] 本发明中,聚合反应体系(即亲水的烯类聚合单体及交联剂的浓度之和)的浓度为0.01 wt%到30wt%之间。

[0015] 本发明中,交联剂的用量与交联剂和烯类聚合单体总量的比值在5wt%到60wt%之间。

[0016] 本发明所制备的聚合物凝胶微球粒径为100nm到3 μ m,微球收率为15%到65%。

[0017] 本发明所述的反应过程中额外滴加单体后,微球的粒径增加至100nm到500nm。

[0018] 回流沉淀聚合技术在保留了蒸馏沉淀技术耗时短、无需添加乳化剂或稳定剂、反应温和和容易控制等优点的基础上进一步简化了装置,避免了溶剂污染,减少了蒸馏沉淀过程中的粘壁现象,并由于可以改变更多反应条件(如反应时间、额外滴加单体等)从而改善了反应的可控性。

附图说明

[0019] 图1、PMAA/DVB 聚合物凝胶微球的 SEM 照片。

[0020] 图2、PHEMA/DVB 聚合物凝胶微球的 SEM 照片。

[0021] 图3、PMMA/MBA 聚合物凝胶微球的 TEM 照片。

[0022] 图4、PMAA/DVB 聚合物凝胶微球的 SEM 照片:滴加单体对微球形态影响的 SEM 照片:(a) 2h;(b) 4h。

[0023] 图5、PMAA/BACy 聚合物凝胶微球的 TEM 照片。

具体实施方式

[0024] 实施例1:直径为700nm,交联度为37.78%的PMAA/DVB 聚合物凝胶微球的制备。

[0025] 将1.212g(1.2mL)MAA、0.736g(0.8mL)DVB、0.03896gAIBN(引发剂量为单体总量的2wt%)溶于40mL乙腈/四氢呋喃(4:1,v)中,升温至90°C后恒温进行回流,回流开始后很快体系内出现白色混浊,反应2h后停止。将烧瓶内白色液体倒出,12000rpm离心5min,将上层清液倒掉,加入无水乙醇超声分散再离心分离,如此反复清洗三次。制备获得的聚合物凝胶微球的 SEM 照片见图1。

[0026] 实施例2:直径为1.5 μ m,交联度为36.37%的PHEMA/DVB 聚合物凝胶微球的制备。

[0027] 将1.2876g(1.2mL)HEMA、0.736g(0.8mL)DVB、0.04047gAIBN(引发剂量为单体总量的2wt%)溶于40mL乙腈中,升温至90°C后恒温进行回流,回流开始后很快体系内出现白色混浊,反应2h后停止。将烧瓶内白色液体倒出,以12000rpm离心5min,将上层清液倒掉,加入无水乙醇超声分散再离心分离,如此反复清洗三次。制备获得的聚合物凝胶微球

的 SEM 照片见图 2。

[0028] 实施例 3 :直径为 320nm,交联度为 20% 的 PMMA/MBA 聚合物凝胶微球的制备。

[0029] 将 1.000g MMA、0.250g MBA、25mg AIBN(引发剂量为单体总量的 2wt%)溶于 40mL 乙腈中,升温至 90℃后恒温进行回流,回流开始后很快体系内出现白色混浊,反应 2h 后停止。将烧瓶内白色液体倒出,以 12000rpm 离心 5min,将上层清液倒掉,加入无水乙醇超声分散再离心分离,如此反复清洗三次。制备获得的聚合物凝胶微球的 TEM 照片见图 3。

[0030] 实施例 4 :直径为 1.2 μ m,交联度为 37.78% 的 PMAA/DVB 聚合物凝胶微球的制备(通过额外滴加共聚单体)。

[0031] 将 1.212g (1.2mL)MAA、0.736g (0.8mL)DVB、0.03896g AIBN(引发剂量为单体总量的 2wt%)溶于 40mL 乙腈中,升温至 90℃后恒温进行回流,回流开始后很快体系内出现白色混浊,在 2h 时取样后以 2mL/h 的速度滴加入 2mL 与原料配比相同的共聚单体 ($V_{\text{MAA}}/V_{\text{DVB}}=3/2$),滴加完后再反应一小时结束(总耗时 4h)。将烧瓶内白色液体倒出,以 12000rpm 离心 5min,将上层清液倒掉,加入无水乙醇超声分散再离心分离,如此反复清洗三次。制备获得的聚合物凝胶微球的 SEM 照片见图 4。

[0032] 实施例 5 :直径为 150nm,交联度为 20% 的 PMAA/BACy 聚合物凝胶微球的制备。

[0033] 将 160mgMAA、40mgBACy、4mgAMBN(引发剂量为单体总量的 2wt%)溶于 20mL 乙腈中,升温至 100℃后恒温进行回流,回流开始后很快体系内出现白色混浊,反应 2h 后停止。将烧瓶内白色液体倒出,以 12000rpm 离心 5min,将上层清液倒掉,加入无水乙醇超声分散再离心分离,如此反复清洗三次。制备获得的聚合物凝胶微球的 TEM 照片见图 5。

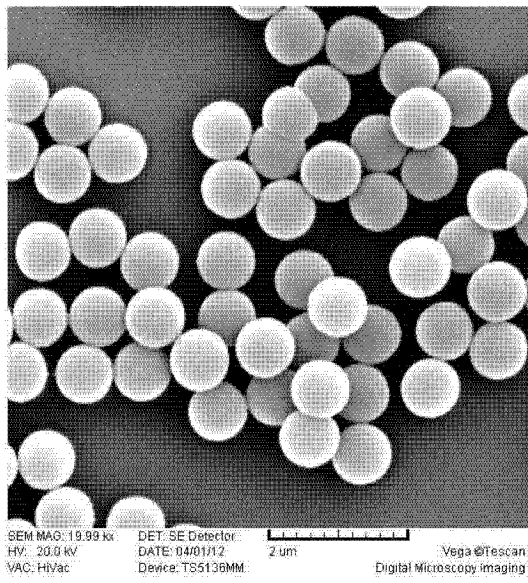


图 1

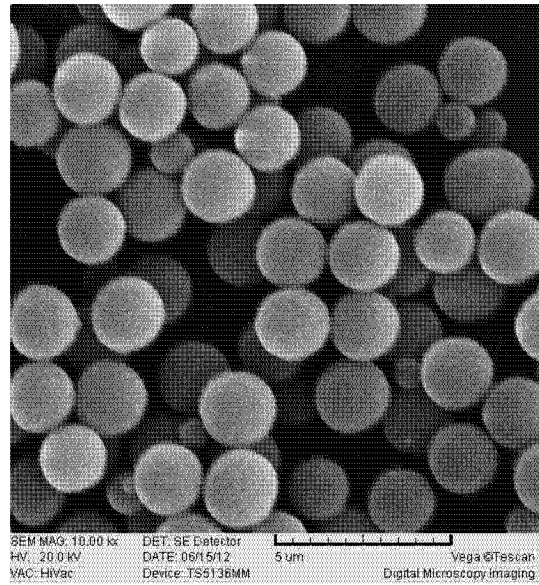


图 2

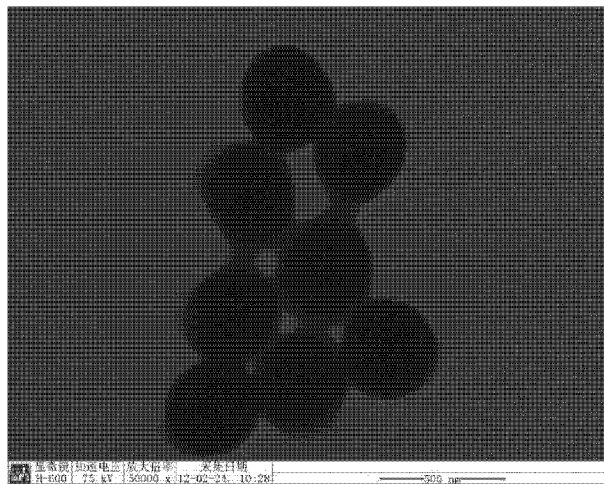


图 3

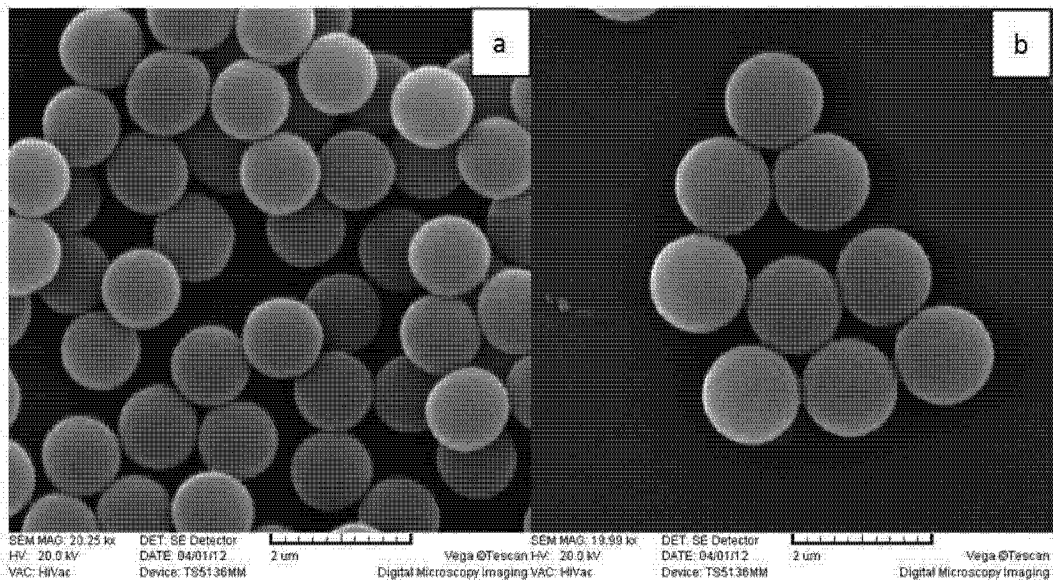


图 4

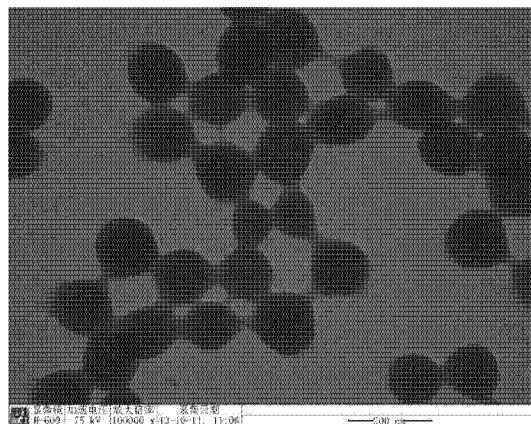


图 5