

TECHNOTE 108 高分子聚合物微球



Enriching Biotechnology

Telephone: +86 021 55809378

E-mail address: marketing@bio-enriching.com

一. 高分子聚合微球概述

高分子聚合物微球应用几乎涉及到所有领域。高分子聚合物微球的起源非常悠久，最早天然高分子微球来自天然的橡胶树的树液，被称为乳胶（Latex）。也许由于这个原因，最早的合成高分子聚合物微球被应用于橡胶制品或橡胶制品的添加剂。近十几年来，由于高分子微球应用领域又从以往的一般工业应用发展到高尖端技术领域，如**医疗和医药领域、生物化学领域和电子信息领域**等。

单分散的高分子聚合物微球在许多领域里有着更为广阔的应用前景。单分散、大粒径聚合物微球可用作标准计量的基准物,可用作电镜、光学显微镜及粒径测定仪等仪器的标准粒子,可用于胶体体系和聚合物乳液的研究以及半透膜孔径的测定,还可在电子工业检测仪器中作标准物质。高分子聚合物微球在医学和生物化学领域中应用也日益广泛,它可用于临床检验,药物释放、癌症和肝炎的诊断、细胞的标记、识别、分离和培养、放射免疫固相载体及免疫吸收等方面。若在聚合物微球内引入荧光物质或放射性标记物质,可使微球易于用光学显微镜进行观察以便于放射自显影检测若在合成聚合物微球时在反应体系中有磁流体存在,则可以制成**磁性聚合物微球**,这样可使被标记的细胞很方便地在磁场中进行分离,若在微球表面上接枝上丙烯酸、丙烯胺,再和抗原或抗体形成共价键,就大大提高了抗原及抗体的附着力,从而显著提高免疫效果。在分析化学中可以作高效液相色谱填料。适当粒径的单分散微球可大大提高分离效果及检测精确度,并可改善流动性。新近开发的新型快速蛋白液相色谱以**多孔型单分散聚合物微球为填料**,可实现蛋白质、核苷酸的快速而精密的分离。

二. 高分子聚合物微球合成技术

2.1 乳液聚合

高分子聚合物微球的合成一般采用乳液聚合技术，一般在几十到几百纳米左右。乳液聚合是有单体和水在乳化剂作用下配制的乳液中进行的聚合，聚合体系主要有单体、水、乳化剂及溶于水的引发剂四种基本组分组成。该技术开发起始于本世纪早期，二十年代末已有和目前生产配方类似的乳液聚合过程的专利出现。二十世纪三十年代初，乳液聚合方法见于工业生产。第二次世界大战期间，乳液聚合理论与技术得到了较大进

展。目前乳液聚合已成为高分子科学和技术的主要领域，是生产共聚物的重要实施方法之一。与其它聚合方法相比，乳液聚合有其独到的、不可多得的特点：

①常以水作为分散介质，价格便宜，聚合热易于散发，不易局部过热，分子量分布较窄；

②聚合物成乳胶，体系固含量虽然高，但粘度相对较低；

③聚合速度快且产物聚合度大。乳液聚合的反应速率比相应条件下的本体聚合或溶液聚合快一个或一个以上的数量级；

④可借助乳化剂浓度来控制聚合反应速率和产物的平均聚合度；以水为介质，生产安全，环境污染问题小，且成本低廉；

⑤所用设备和生产工艺简单，操作方便，生产灵活性大；所制得的聚合物可以直接利用；

⑥溶解度（在水中）差别很大的两种单体也可用乳液聚合方法进行共聚。

这些宝贵的特点赋予了乳液聚合方法以强大的生命力，使乳液聚合工业生产、理论研究、新技术新产品的开发一直处于快速发展之中。

2.2 种子乳液聚合

种子乳液聚合顾名思义,即先制种子乳液,然后在种子的基础上进一步进行聚合,最终得到所需要的乳液。种子乳液聚合是制备异形结构粒子的最重要的手段,主要包括异形结构的控制、异形粒子官能团在粒子内部或表面上的分布、粒径分布和粒子表面处理等。控制聚合反应的条件,采用种子乳液聚合法可以制备形态结构各异的乳胶粒。由于种子乳液聚合法常常得到具有核壳结构乳胶粒的聚合物乳液,所以也常将种子乳液聚合称为**核壳乳液聚合**。

种子乳液聚合可分为两种：①外加种子聚合法,即外加一种与聚合体系相同或不不同的聚合物乳液作为种子②自生种子聚合法,首先在反应器中加入一定数量的单体、乳化剂和引发剂等充分反应一段时间,生成一定数量和大小聚合物乳胶粒子,再继续加入反应物进行聚合。种子乳液是在种子釜中制成的,其过程为先向种子釜中加入水、乳化剂、水溶性引发剂和单体,再与一定温度下进行成核与聚合,生成数目足够大、粒度足够小的乳胶粒。为进行种子乳液聚合,取一定量的种子乳液投入聚合釜中,还要加入去离子水、乳化剂、水溶性或油溶性引发剂及单体,以种子乳液的乳胶粒为核心,进行聚合反应,使乳胶粒不断长大。

在进行种子乳液聚合时要严格控制乳化剂的补加速度,以免形成新的胶束和新的乳胶粒。如果遇到外界干扰的时候,会引起连续乳液聚合反应过程各种参数的波动,这就是连续乳液聚合的非稳特征,又称瞬态现象。在连续乳液聚合过程中,若采用种子乳液聚合可以克服这种瞬态现象。而且,采用种子乳液聚合法可以有效的控制乳胶粒直径及其分布。鉴于“复合技术”在材料科学中的不断发展和应用,八十年代产生了“粒子设计”新概念,即异形结构的控制、异形粒子官能团在粒子内部或表面上的分布、粒径分布和粒子表面处理等。采用种子乳液聚合法,控制聚合反应的条件,可以制备形态结构各异的乳胶粒。此

外,通过种子乳液聚合,还可得到具有核壳结构乳胶粒的聚合物乳液,因此种子乳液聚合亦称为“核壳乳液聚合”。与一般聚合物乳液相比,在相同原料组成的条件下,具有核壳结构乳胶粒聚合物乳液具有更加优异的性能。从上世纪八十年代以来,种子乳液聚合,即“核壳乳液聚合”,越来越受到人们的广泛关注,并在核壳化工艺、乳胶粒形态测定、胶粒颗粒形态对聚合物性能的影响机理等方面,取得了许多令人鼓舞的进展。

2.3 无皂聚合

传统的乳液聚合中,所用的常规乳化剂以物理吸附的方式附着在乳胶粒表面,从而实现对乳液体系的稳定性,这种常规乳化剂分子容易受外界环境的影响发生解吸,引起乳胶粒碰撞凝聚。而且乳液成膜后,乳化剂分子残留在聚合物固体中,容易在聚合物内发生迁移造成聚合物膜的耐水性下降。为了克服以上弊端,国内外一直致力于开发无皂聚合技术。无皂乳液聚合一是指在反应过程中完全不加乳化剂更确切地说不加常规小分子乳化剂,或仅加入微量乳化剂其浓度小于其临界胶束浓度的乳液聚合过程。

2.4 分散聚合

用分散聚合法可以制备从纳米级至微米级的微球,粒径分布均匀。只要溶剂和稳定剂选择适当的话,既可制备疏水性的微球,也可制备亲水性的微球。分散聚合法近年来尤其受到青睐,成为一种发展较为迅速的微球制备技术。其聚合机理与上述各聚合方法最大的不同点是,聚合系统最初是均相溶液,也就是说单体、引发剂以及稳定剂都溶解于溶剂,但聚合后的聚合物必须不溶解于溶剂,在达到临界链长后从介质中沉淀出来,聚结成小颗粒,并借助于稳定剂悬浮在介质中,形成类似于聚合物乳状液稳定分散体系。然后,成长微球从连续相吸收单体和引发剂并在微球内聚合,即聚合地点从连续相移至微球内。

分散共聚法在反应过程中不加乳化剂,克服了传统乳液聚合中由于乳化剂存在对最终产品造成不良影响的弊端,与无皂乳液聚合体系相比,可制备直径范围更宽的聚合物颗粒。目前,用分散聚合法来制备粒径在纳米级和微米级的单分散表面清洁的功能聚合物粒子是一种发展方向。其关键的问题是分子单体的分子设计和共聚反应条件的选择。大分子单体具有确定的分子量和明确的结构,根据结构的不同,可把大分子单体分成若干类型。典型的大分子单体是一个末端带有不饱和双键的聚合物或低聚物。其反应活性体现在末端的不饱和双键上,而物理性能体现在大分子单体的主链上。在设计和合成大分子单体时首先将某一单体聚合成有一定聚合度的低聚物,再在低聚物末端上引入一具有聚合反应活性的集团,制得具有确定分子量的大分子单体。然后在含有大分子单体的介质中加入第二单体、引发剂,进行接枝共聚反应。

2.5 悬浮聚合

利用悬浮聚合技术可以制备数微米至数百微米的大微球,聚合系统由疏水性单体、水(分散相)、稳定剂以及疏水性引发剂构成。含有引发剂的单体油滴通常由机械搅拌

方式来制备，分散剂吸附在油滴的表面而使其稳定。

悬浮聚合与细乳液聚合有所不同的是，悬浮聚合的液滴大，通常为数微米至数十微米。悬浮聚合法的油滴的尺寸和尺寸分布必须用搅拌速度来控制，由于油滴的尺寸很不均匀，在聚合起见不断地会发生油滴间的合并和油滴的破裂。但是，由于制备法较简单，也能较简单地将各种功能性物质包埋在微球内，因此悬浮聚合法仍是一种比较常用的微球制备法。

近年来，悬浮聚合的研究进展——玻璃膜乳化法，是将 SPG (Shirasu Porous Glass) 膜乳化技术与悬浮聚合法相结合的方法制备了尺寸相当均一的微球。SPG 膜是一种孔径非常均一的玻璃膜，由亲水性的物质 $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ 所构成。用适当的压力，将含有疏水性引发剂的油相通过玻璃膜的孔压入水相，可得到直径均一的油滴。然后，在适当条件下进行悬浮聚合后可得到均一的微球。

三. 高分子聚合物微球的表征

微球制备后，除了收率以外，通常要进行以下各个方面的表征。

3.1 粒径和粒径分布

粒径和粒径分布是高分子微球最基本的表征。粒径可以用电子显微镜观察，也可以用光学仪器测试，可用于测试的仪器有激光粒度分析仪、静/动态光散射仪等。

3.2 微球的表面电势

微球的表面电势 (Z 电势) 是表示微球表面的电荷量，根据使用的表面活性剂、单体或引发剂种类，微球表面带正电或带负电。表面电荷越大，微球之间的排斥力越大，微球在水溶液中就越稳定，因此 Z 电势是表征微球分散液是否稳定的重要指标。有时也是可以从微球的表面电势来推断微球合成过程中的反应机理。微球的表面电势可用 Z 电位测试仪测定，其原理是在微球水分散液池子的两端加直流电压，如果微球带正电荷，微球就向负电极移动，如带负电荷则向正电极移动，测试微球的移动速度，就可以计算出微球的表面电势。

3.3 微球的表现形态

微球的外观形态可以用扫描电子显微镜 (Scanning Electron Microscopy, SEM) 观察，微球表面的凹凸程度的定量可以用原子力显微镜 (Atomic Force Microscopy, AFM) 表征。但是，两者都不能观察微球内部的形态，微球内部的形态一般需要用超薄膜切片机 (Microtome) 将微球切成超薄膜切片 (Ultrathin Film) 后，用透射电子显微镜 (Transmission Electron Microscopy, TEM) 观察。如果微球为高分子和无机物的复合微球，则电镜的电子线对两种材料的透过程度不一样，无机物的电子密度强，显示黑色；有机物的电子密度弱，显示白色，因此，可以简单地将两者区分开来。但是，如果微球为两种高分子的复合微球，则两者的电子密度均很弱，往往难以区分两者的不同。

通常采用的方法是用电子密度高的化合物对其中一种组分染色，提高该组分的电子密度，便可和另一组分区分开来。常用的染色剂有 OsO_4 、 RuO_4 、 CH_3I 等。 OsO_4 容易对带双键的物质染色，例如，用于橡胶产品的丁二烯微球在聚合后仍含有一个双键，可用 OsO_4 染色。 RuO_4 可对苯环染色，因此，聚苯乙烯和聚甲基丙烯酸甲酯的复合微球，可采取用 RuO_4 对聚苯乙烯染色的方法，区分聚苯乙烯区域和聚甲基丙烯酸甲酯区域。 CH_3I 可与带氨基的聚合物反应而对其染色，例如，聚（4-乙烯基吡啶）和聚（N，N-二甲氨基乙基甲基丙烯酸甲酯）等。

3.4 微球的组成成分

微球为两种高分子以上的复合微球时，其组分的定量和一般复合高分子一样可以用核磁共振仪（Nuclear Magnetic Resonance, NMR）、红外光谱仪（IR）、元素分析仪（Element Analyzer）和能谱仪（Energy Spectrometer）等分析测试。

3.5 微球的孔径分布和比表面积

用于吸附分离用的多孔微球，其孔径和比表面积是和微球的分离性能紧密相关的，孔径分布和比表面积可以采用氮气吸附法（Nitrogen Sorption Analysis, NSA）和压汞法（Mercury Intrusion Porosimetry, MIP）测试。