

Синтез магнитсодержащих полимерных микросфер

А.Ю.Гервальд, И.А.Грицкова, Н.И.Прокопов

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова
119571 Москва, просп. Вернадского, 86, факс (495) 434–8711

Рассмотрены основные типы магнитных полимерных микросфер. Описаны методы синтеза различных видов магнитных наночастиц, а также способы получения на их основе стабильных магнитных жидкостей. Обобщены методы получения магнитсодержащих полимерных микросфер, на конкретных примерах рассмотрено влияние условий синтеза на такие характеристики магнитсодержащих полимерных микросфер, как диаметр, распределение частиц по размерам, содержание магнитного материала. Кратко упомянуты области применения магнитсодержащих полимерных микросфер.
Библиография — 117 ссылок.

Оглавление

I. Введение	249
II. Магнитные материалы и магнитные наночастицы	250
III. Синтез магнитных наночастиц	250
IV. Получение и стабилизация магнитных жидкостей	251
V. Синтез магнитсодержащих полимерных микросфер	252

I. Введение

Магнитсодержащие полимерные микросферы представляют собой одну из разновидностей магнитно-управляемых дисперсных систем и в настоящее время широко используются для решения различных задач в биологии, биотехнологии, фармацевтике и медицине в качестве носителей биологически активных соединений.¹ Магнитные микросферы применяются в магнитной сепарации биохимических продуктов,² в клеточной сортировке,³ для доставки лекарств,⁴ для получения магнитно-резонансного изображения,^{5,6} для лечения и диагностики,⁷ для экстрагирования злокачественных клеток из организма и проведения гипертермии клеток карциномы с целью их инактивации,⁸ а также для обнаружения антигена в иммунологической реакции или в агглютинационных диагностических тестах.⁹

А.Ю.Гервальд. Кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений МИТХТ. Телефон: (495)936–8840, e-mail: gervald@bk.ru

И.А.Грицкова. Доктор химических наук, профессор той же кафедры. Телефон: (495)936–8252

Н.И.Прокопов. Доктор химических наук, профессор той же кафедры, проректор по учебной работе МИТХТ. Телефон: (495)936–8204, e-mail: prokopov@mitht.ru

Область научных интересов авторов: химия высокомолекулярных соединений, коллоидная химия, гетерофазная полимеризация, магнитсодержащие полимерные микросферы, иммунометрический анализ.

Дата поступления 16 июля 2009 г.

Магнитсодержащие полимерные микросферы можно рассматривать как полимерные матрицы с включенными в них высокодисперсными намагничивающимися частицами.^{10–16} Основной идеей создания таких полимерных микросфер было объединение механических, оптических и электрических свойств органического материала и неорганических наночастиц в одно целое. Свойства магнитных полимерных микросфер определяются, прежде всего, их размерами и особенностями распределения магнитного материала в их объеме. Возможные типы морфологии таких микросфер обсуждаются в разделе V.

В качестве полимерной оболочки могут выступать самые разные полимеры, например: полистирол (ПС), сшитый полиакриламид, полиакрилаты, полиакролеин, поливиниловый спирт (ПВС), полиметилметакрилат, полиамины, полиимины, полиэтиленгликоль, декстран и др.^{11,12} Функциональные группы, вводимые на поверхность полимерных микросфер для придания им сродства к тем или иным биологическим объектам, также могут быть различной природы:¹⁴ карбоксильные, аминные, хлорметильные, амидные, гидразидные, альдегидные, тиольные, гидроксильные, эпоксидные и др.^{15,16}

Для применения магнитсодержащих полимерных микросфер в той или иной области биотехнологии важны размер частиц, распределение их по размерам и количество магнитного материала в них. Так, скорость выделения магнитсодержащих полимерных микросфер под действием магнитного поля из различных сред зависит от количества в них оксида железа и от их размера.¹⁷ Считается, что для успешного использования магнитные микросферы должны содержать не менее чем 12 мас. % магнитного материала.¹⁸

Следует подчеркнуть, что доступные в настоящее время коммерческие магнитные дисперсии, хотя и характеризуются

большим разнообразием по размерам частиц и по содержанию магнитного материала, оптимизированы и предназначены главным образом для применения в технологиях, основанных на магнитной сепарации.¹⁰

II. Магнитные материалы и магнитные наночастицы

Многие важные свойства материала существенно зависят от размера частиц и, соответственно, изменяются при переходе от макрообъектов к микро- и нанообъектам. Это в полной мере относится к магнитным свойствам. Макроскопические образцы магнитоупорядоченных материалов ниже температуры упорядочения имеют доменную структуру с согласованной ориентацией магнитных спинов в каждом домене.¹⁹ При наложении внешнего магнитного поля магнитные моменты доменов стремятся ориентироваться по направлению поля и образец в целом становится намагниченным.

Ферромагнетики, как правило, имеют большую положительную величину магнитной проницаемости, для них характерны явление гистерезиса (рис. 1) и остаточная намагниченность, причем последняя сильно зависит от внешних воздействий и предыстории образца.²⁰ Выше температуры Кюри ферромагнетики становятся парамагнетиками. К ферромагнетикам относятся три d-металла (Fe, Co, Ni), шесть f-металлов (Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm), ряд сплавов и соединений перечисленных металлов друг с другом и с другими элементами, некоторые сплавы и соединения Cr и Mn с неферромагнитными элементами и др.

Ферромагнетики также намагничиваются во внешнем магнитном поле, обладают остаточной намагниченностью, выше точки Кюри переходят в парамагнитное состояние. Однако существование нескольких различных подрешеток из магнитных атомов (ионов) приводит к более сложной температурной зависимости намагниченности по сравнению с ферромагнетиками. Большой класс ферромагнетиков составляют ферриты — сложные оксиды общей формулы $MO \cdot Fe_2O_3$, где M — двухвалентный металл (Fe, Ni, Co, Mn и др.).²¹

При уменьшении размера частиц магнитного материала ниже некоторого критического значения доменная структура перестает быть выгодной энергетически и частицы становятся однодоменными. Система таких однодоменных нано-

частиц приобретает новые магнитные свойства, т.е. переходит в суперпарамагнитное состояние.^{22, 23} Ниже приведены значения критических диаметров (d_{crit}) для некоторых материалов при комнатной температуре.

Материал	d_{crit} , нм	Материал	d_{crit} , нм
Кобальт	70	Никель	55
Железо	14	Магнетит	128

Суперпарамагнитные частицы ведут себя так же, как парамагнитные, но имеют значительно больший магнитный момент. У суперпарамагнетиков отсутствует остаточная намагниченность, коэрцитивная сила равна нулю и нет петли гистерезиса в зависимости намагниченности от внешнего магнитного поля (см. рис. 1).²⁴ Если однодоменные частицы расположены в твердом теле, то направление меняет только вектор магнитного момента. В магнитных жидкостях может происходить вращение самих частиц подобно поведению молекул парамагнитных газов.

Еще одной отличительной чертой суперпарамагнетика является наличие тепловых флуктуаций магнитного момента (аналогичных флуктуациям у обычных парамагнетиков).

Чтобы синтезировать однодоменные частицы, необходимо обеспечить контроль размера частиц и отсутствие их агрегации.²¹ Магнитное поведение агрегированных частиц значительно отличается от поведения изолированных частиц, поэтому агрегация приводит к неконтролируемому и невоспроизводимому поведению магнитного материала.

III. Синтез магнитных наночастиц

Выбор материала для получения магнитных наночастиц определяется целым рядом факторов. Для дальнейшего практического применения материал должен быть доступен и обладать достаточно высокой температурой Кюри. Наночастицы магнитных материалов чрезвычайно склонны к агрегации, поэтому в любом методе их синтеза предусматривается стабилизация частиц тем или иным способом. Чаще всего используют наночастицы ферромагнитных d-металлов и их соединений, прежде всего магнетита (Fe_3O_4).

Наночастицы железа могут быть получены различными методами. Один из них заключается в восстановлении солей железа комплексными гидридами в стабилизированной ПАВ микроэмульсии. Например, наночастицы диаметром 2–15 нм получали²⁵ восстановлением $FeCl_3$ тетрагидридо-боратом (боргидридом) натрия в присутствии хлорида додецилтриметиламмония. Подобный метод использовали также для получения наночастиц железа с диаметром менее 100 нм при восстановлении $FeCl_2$ действием $NaBH_4$ в присутствии бис(2-этилгексил)сульфосукцината натрия (АОТ).²⁶

Одним из продуктивных методов синтеза магнитных наночастиц является термолиз смеси олеатов двухвалентного металла M ($M = Co, Ni, Mn, Fe$) и олеата железа(III) в октадец-1-ене при 300°C. В результате получают кубические по форме наночастицы соответствующих ферритов MFe_2O_4 с размерами от 9 до 24 нм с высокой степенью монодисперсности.²⁷ Серьезным преимуществом данного метода является возможность производить за один эксперимент наночастицы в количестве до 40 г.²⁸

Описано несколько способов получения магнитных наночастиц кобальта, самыми распространенными из них являются восстановление $CoCl_2$ в микроэмульсиях, стабили-

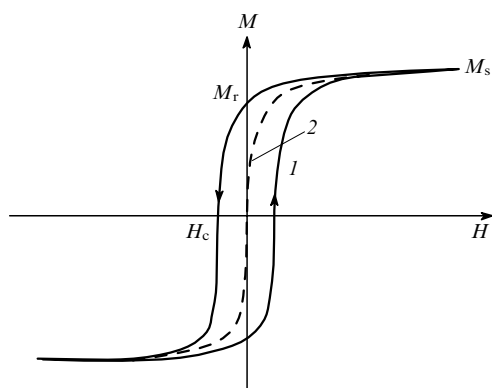


Рис. 1. Кривые намагничивания ферромагнетика (1) и суперпарамагнетика (2).

M_s — намагниченность насыщения, H_c — коэрцитивная сила, M_r — остаточная намагниченность.

зированных ионогенными ПАВ,^{29,30} восстановление CoCl_2 в мицеллах амфифильных блок-сополимеров,³¹ а также восстановление галогенидов кобальта в полистирольной матрице.³² В работе³³ металлоорганический предшественник $\text{Co}(\eta^3\text{-C}_8\text{H}_{13})(\eta^4\text{-C}_8\text{H}_{12})$ (C_8H_{13} — циклооктенил, C_8H_{12} — циклоокта-1,5-диен) восстанавливали водородом до кобальта в тетрагидрофуране, содержащем поливинилпирролидон. Суперпарамагнитные наночастицы феррита кобальта (CoFe_2O_4) синтезировали взаимодействием FeCl_2 и ацетата кобальта.³⁴

Для получения магнитных наночастиц используют также метод термического разложения металлоорганических соединений.³⁵ В качестве исходного вещества был выбран октакарбонилдикоальт. При быстром нагревании до 110°C образовывался атомарный кобальт с последующей его быстрой агрегацией в кластеры и сферические наночастицы. Наночастицы кобальта имели узкое распределение по размерам и диаметр в интервале 2–30 нм, который зависел от таких параметров процесса разложения, как концентрация октакарбонила и температура.

В работе³¹ наночастицы кобальта получали термическим разложением $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ в мицеллах блок-сополимера полистирола и 4-винилпиридина, которые выполняли роль нанореакторов. Разложение проводили при 110°C в течение 1 ч в толуоле в атмосфере аргона. Просвечивающая электронная микроскопия показала, что полученные таким методом частицы имели сферическую форму и средний диаметр 10 нм.

Авторы исследования³⁶ синтезировали наночастицы железа термическим разложением $\text{Fe}(\text{CO})_5$ в атмосфере аргона при 150°C в присутствии блок-сополимеров стирола с бутadiеном, фенилвинилкетоксимом, 4-винилпиридином и др. При варьировании соотношений полимер:растворитель и железо:полимер получали наночастицы с диаметром в интервале 2–20 нм, причем установлено, что только системы частиц размером < 10 нм проявляли суперпарамагнитные свойства.

Для получения магнитных наночастиц металлов используют также ультразвуковую обработку как средство разложения металлоорганических предшественников. Такой метод успешно применен в синтезе наночастиц кобальта из $\text{Co}(\text{NO})(\text{CO})_3$, наночастиц никеля из $\text{Ni}(\text{CO})_4$, наночастиц железо-никелевого сплава из смеси $\text{Fe}(\text{CO})_5$ и $\text{Ni}(\text{CO})_4$, наночастиц CoFe_2O_4 из растворов $\text{Fe}(\text{CO})_5$ и $\text{Co}(\text{NO})(\text{CO})_3$.³⁷

Частицы ферромагнитных 3d-металлов (железа, никеля и кобальта) характеризуются высокими магнитными моментами, однако к их недостаткам следует отнести электропроводность, а также способность к окислению поверхности, находящейся в контакте с атмосферным кислородом,²² что приводит к частичной потере магнитных свойств. С этой точки зрения удобнее работать с наночастицами оксидов железа, например магнетита, который имеет структуру кубической шпинели и является ферримагнетиком при температуре ниже 858 K .³⁸ Главное преимущество при использовании магнетита — его устойчивость к окислению, обеспечивающая стабильность его магнитных характеристик во времени.

Существует ряд методов синтеза частиц магнетита, причем один из первых относится еще к 1852 г. Синтез включает обработку основанием водных растворов смеси солей Fe^{III} и Fe^{II} , взятых в молярном соотношении 1:2. Эта реакция известна как метод химического соосаждения. В 1938 г. Эльмор сообщил о методе получения стабилизированных коллоидов магнетита. В этом методе $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ растворяли в воде, а затем при перемешивании

добавляли раствор NaOH . Осадок промывали водой и 0.01 М соляной кислотой, а затем кипятили в мыльном растворе с целью стабилизации коллоидных частиц. Другие более поздние методы включают в себя ультразвуковую обработку ацетата железа(II) в воде и восстановление гетита ($\alpha\text{-FeO}(\text{OH})$) из гликоль-водных растворов при повышенных температуре и давлении с последующим контролируемым процессом кристаллизации.³⁹

IV. Получение и стабилизация магнитных жидкостей

Один из способов стабилизации магнитных наночастиц состоит в получении магнитных жидкостей. Магнитные жидкости, или феррофлюиды, — это устойчивые суспензии коллоидных магнитных наночастиц, стабилизированных ПАВ, в воде или другой жидкой среде. В качестве магнитной фазы чаще всего используют оксиды железа, среди которых наиболее широкое распространение получили магнетит (Fe_3O_4), маггемит ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) и гематит ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) (последний является антиферромагнетиком, но в определенном температурном интервале проявляет слабый ферромагнетизм).⁴⁰ В присутствии магнитного поля феррофлюиды ведут себя подобно однофазной системе, т.е. не происходит разделения системы на жидкость-носитель и магнитные наночастицы.⁴¹ Из-за уникального строения и магнитных свойств спектр областей применения магнитных жидкостей весьма широк.⁴²

Методика получения магнитных жидкостей впервые была разработана и в дальнейшем усовершенствована Розенцвейгом (см., например,⁴³). После измельчения частицы магнитного материала диспергируют в органической дисперсионной среде, содержащей олеиновую кислоту. Олеиновая кислота адсорбируется на поверхности частиц, тем самым создавая стерический фактор стабилизации. Эта методика решает проблему получения гомогенных и устойчивых магнитных жидкостей в различных органических растворителях.

Описан⁴⁴ процесс диспергирования магнитных частиц в толуоле. Синтез частиц магнетита в этой работе отличался от известных тем, что раствор сульфата железа(II) сначала окисляли раствором нитрита, а затем проводили осаждение концентрированным аммиаком. Полученные магнитные частицы редиспергировали в водный раствор, содержащий в качестве ПАВ соль жирной кислоты (например, олеат), добавление соляной кислоты в систему способствовало дестабилизации системы и агрегации наночастиц. Далее удаляли воду, а наночастицы со слоем ПАВ на поверхности диспергировали в толуоле.

Известны и другие методы синтеза магнитных жидкостей. Например, наночастицы феррита бария получали⁴⁵ смешением двух обратных микроэмульсий (вода в масле): одна содержала $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ и $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$, а другая — $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$. Гомогенизация системы приводила к осаждению наночастиц $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$, которые стабилизировались в органической среде присутствующим в ней ПАВ (смесь *n*-бутанола и бромиды цетилтриметиламмония).

Еще одна оригинальная методика заключается в электролитическом выделении металлов из водных растворов соответствующих солей в виде катодных осадков, немедленно диспергируемых в органических средах с растворенными стабилизаторами.⁴⁶ Этим методом получают стабилизированные полимерами суспензии железа, кобальта, никеля в минеральных и растительных маслах. Размеры частиц составляют порядка 70–150 нм, а их концентрация не превы-

шает 0.1 мас.%. Специальным подбором параметров процесса удается получать частицы с размерами 30–80 нм.

Не менее оригинальный процесс описан в работе⁴⁷. Эксперимент заключается в получении высокодисперсных частиц во вращающейся цилиндрической выпарной камере; процесс испарения протекает на поверхности пленки жидкого носителя (нафталина), содержащего заданную концентрацию полимера. Адсорбция полимера на частицы металла (Fe, Ni или Co) способствует стабилизации наночастиц в органической среде, далее полученные наночастицы агломерировали при помощи тепловой обработки в токе аргона и отделяли от органической среды центрифугированием. Затем наночастицы редиспергировали в смеси толуола и полимера при помощи ультразвука. По этой методике получены суперпарамагнитные частицы размером ~20 нм.

V. Синтез магнитосодержащих полимерных микросфер

В последнее время все большее внимание исследователей привлекает синтез магнитных полимерных микросфер. Первые полимерные микросферы с узким распределением по размерам были получены компанией Dow Chemical в 1950 г., а первые композитные микросферы — только в 1975 г. в результате полимеризации акриламида в присутствии магнитных наночастиц оксида железа. Синтезированные гидрофильные магнитные полимерные суспензии характеризовались широким распределением частиц по размерам и были непригодны для использования в медицине и биотехнологии.

За последние десятилетия опубликовано большое число работ, посвященных способам получения магнитосодержащих полимерных микросфер для биотехнологии и медицины. Так, магнитные полимерные микросферы получали *in situ* осаждением на поверхность магнитных наночастиц полимера, который выполняет роль стабилизатора. В качестве последнего предлагали использовать водорастворимый карбоксиметилдекстран,⁴⁸ полиэтиленмин,⁴⁹ поливиниловый спирт,⁵⁰ полиэтиленгликоль,⁵¹ натриевые соли полиоксикалендифосфонатов⁵² и производные крахмала.⁵³

Другой метод получения магнитных полимерных микросфер состоит в раздельном синтезе магнитных наночастиц и полимерных микросфер и их дальнейшем смешивании. Полимерные микросферы могут быть получены различными способами гетерофазной полимеризации (эмульсионной, суспензионной, осадительной).^{54, 55}

Возможно проведение гетерофазной полимеризации мономеров в присутствии магнитных наночастиц, содержащих на поверхности адсорбированное ПАВ. Например, такие магнитные наночастицы добавляли к смеси стирола и глицидилметакрилата и проводили полимеризацию. Полученные магнитные полимерные микросферы имели диаметр 100 нм.⁵⁵ Микросферы размером 150–200 нм, содержащие магнетит, были синтезированы осадительной полимеризацией метакриловой кислоты и гидроксиэтилметакрилата в среде этилацетата.⁵⁶ Частицы магнетита с узким распределением по размерам, инкапсулированные в сополимер метакрилата и гидроксиметакрилата, получали⁵⁷ микроэмульсионной полимеризацией мономеров, однако содержание магнитного материала в них не превышало 3.3 мас.%.

В работе⁵⁸ описаны магнитные полимерные суспензии, приготовленные путем диспергирования магнетита в органической дисперсионной среде, состоящей из виниловых ароматических мономеров и маслорастворимого инициа-

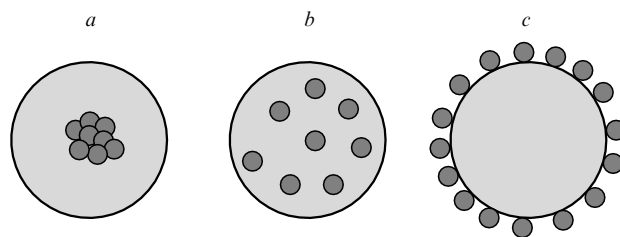


Рис. 2. Типы морфологии магнитосодержащих полимерных микросфер (см. текст).

тора, эмульгирования этой смеси в воде и последующей полимеризации. Этот способ позволял получить полимерные микросферы с содержанием магнетита в диапазоне от 0.5 до 35 мас.%. Однако распределение частиц по размерам в суспензиях было широким (от 30 до 5000 нм). Похожий метод был использован⁵⁹ для синтеза магнитных композитных микросфер из гидрофобного сшитого винилароматического полимера, но при этом получали полимерные суспензии, состоящие как из микросфер с включенными в них магнитными наночастицами, так и «пустых» микросфер (не содержащих магнитных наночастиц). Авторы работ^{60, 61} для инкапсулирования магнитных наночастиц в гидрофильные полимеры проводили полимеризацию мономеров в обратных эмульсиях.

Таким образом, магнитные полимерные микросферы по их морфологии можно разделить на три типа (рис. 2):

- структуры ядро–оболочка с магнитным ядром внутри микросферы (рис. 2,a);
- структуры, в которых магнитные наночастицы равномерно распределены внутри полимерной матрицы (рис. 2,b);
- структуры, представляющие собой полимерное ядро со слоем магнитных наночастиц на поверхности (рис. 2,c).

Различные методы синтеза магнитных полимерных микросфер можно объединить в три группы:

- комбинирование отдельно полученных магнитных наночастиц и полимера;
- получение магнитных наночастиц в полимерных микросферах или в присутствии готовых макромолекул полимера;
- полимеризация мономеров в присутствии магнитных наночастиц.

В следующих разделах указанные способы рассмотрены подробнее.

1. Комбинирование отдельно полученных магнитных наночастиц и полимера

Как уже ясно из заголовка, в данном методе синтеза магнитных полимерных микросфер используют предварительно приготовленные магнитные наночастицы. В зависимости от природы и размера наночастиц, а также природы полимера получение композитных микросфер может проводиться двумя разными способами (рис. 3): введением магнитных наночастиц в затравочные полимерные микросферы или адсорбцией полимерных ПАВ на поверхности неорганического магнитного материала. Очевидно, что для первого способа синтеза полимерные микросферы должны иметь достаточно крупные поры, а магнитные наночастицы — достаточно малый размер.

Первые магнитные полимерные микросферы для медицинских целей пытались получить из биосовместимых и

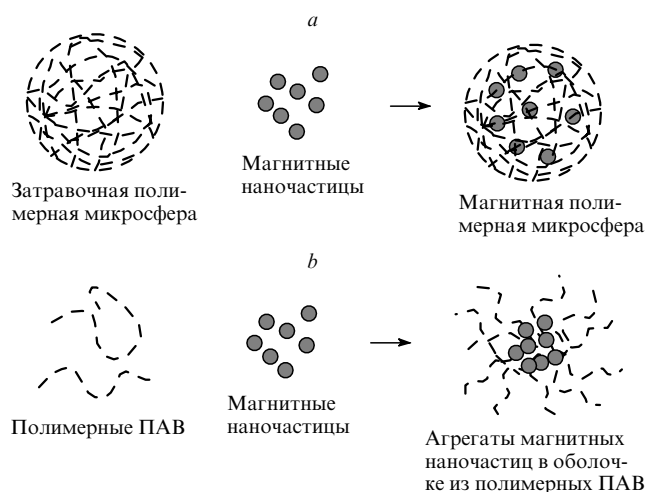


Рис. 3. Получение композитных микросфер включением наночастиц магнетита в готовые полимерные микросферы (а) и инкапсулированием агрегированных наночастиц магнетита полимерными ПАВ (б).

биоразлагаемых полимеров, таких как альбумин, поливиниловый спирт и др. Метод получения⁶² таких частиц из альбумина состоит в ультразвуковой обработке обратной эмульсии водного раствора, содержащего альбумин, ПАВ и наночастицы оксида железа, в природном масле с последующим нагреванием до 110–165°C или добавлением сшивающего агента для закрепления магнитных наночастиц в полимере. Полученные магнитные микросферы содержали 20–50 мас. % Fe_3O_4 и имели средний диаметр 1 мкм.

Этим методом можно также получить магнитные полимерные микросферы с меньшим диаметром (200–500 нм). Для этого варьируют количество растворителя, мономера и интенсивность ультразвуковой обработки.⁶³ Однако распределение по размерам таких микросфер широкое (коэффициент вариации 20%), а содержание магнетита составляет всего 5–9 мас. %.

При синтезе магнитосодержащих полимерных микросфер из поливинилового спирта эмульсию получали из масла и водной суспензии, содержащей ПВС и магнитные наночастицы, путем перемешивания в присутствии полиоксэтилированных неионных ПАВ.⁶⁴ В качестве сшивающего агента использовали глutarовый альдегид. Полученные полимерные микросферы характеризовались узким распределением по размерам, диаметром порядка нескольких десятков микрон и содержанием магнитного материала ~5 мас. %.

Другой метод приготовления магнитосодержащих полимерных микросфер состоит в механическом захвате магнитных частиц полимером.⁶⁵ Магнитные полимерные микросферы получали выпариванием растворителя (дихлорметана) из дисперсии, содержащей смесь полистирола (с молекулярной массой ~50 000) и наночастиц оксида железа, имеющих диаметр 200 нм; дисперсия была эмульгирована в водном растворе ПВС при механическом перемешивании. Твердые частицы промывали водой и лиофилизировали. Полученные микросферы имели диаметр в диапазоне нескольких сотен микрон и содержали до 50% Fe_3O_4 от общей массы. Однако они характеризовались широким распределением по размерам и нерегулярной формой.

Предложен метод, позволяющий вводить магнитный материал в уже сшитую полимерную матрицу.⁶⁶ Такие магнитные микросферы состоят из сефарозного геля (агарозный бисерно-конденсированный гель фирмы Pharmacia, Швеция), в который магнитные наночастицы включены путем адсорбции или осаждения в гель. Полученные по такому методу магнитные полимерные микросферы используют в качестве аффинной среды для хроматографии, и они имеют те же аффинные свойства, что и немагнитные полимерные частицы. Однако из-за слабой фиксации магнитных наночастиц внутри микрогеля промывка любым буферным раствором может привести к десорбции и высвобождению ферритов, что является главным их недостатком при использовании.

Способ получения магнитных полимерных микросфер, заключающийся в адсорбции полимера на поверхности магнитного материала, был изучен при использовании магнитных наночастиц двух диаметров (~10 нм (см.¹⁸) и 200–400 нм), при этом на поверхности магнитных наночастиц формировался тонкий полимерный слой путем физической⁶⁷ или химической^{18,68} адсорбции полимера. Химическая адсорбция обусловлена взаимодействием между функциональными группами полимеров (CO_2H , PO_3H_2 , NH_2) и функциональными группами магнитных наночастиц, которые возникают в результате активации поверхности последних. Обычно используют гидрофильные полимеры, такие как полиакриловая кислота,⁶⁸ полиметилметакрилат,⁶⁷ полипропиленгликоль¹⁸ или производные полисилоксана. Следует отметить, что тонкий слой полимера, адсорбированного на неорганических магнитных наночастицах, не изменяет суперпарамагнитных свойств последних.

2. Синтез магнитных наночастиц в полимерных микросферах

Композитные частицы могут быть получены из функционализированных полимерных микросфер, заранее синтезированных одним из методов гетерофазной полимеризации. Полимерные суспензии диспергируют в растворе солей таких металлов, как железо (смесь FeCl_2 и FeCl_3), кобальт или никель. Включение магнитного материала в полимер осуществляется осаждением.

Первыми начали проводить исследования в области синтеза монодисперсных магнитных полимерных микросфер Угельстад и сотр.⁶⁹ Метод состоит из четырех стадий (схематически представлен на рис. 4).

1. Синтез пористых полимерных микросфер (используемых в дальнейшем в качестве затравочных частиц) с большим диаметром (~2–4 мкм) и узким распределением по размерам.
2. Диффузия солей металла в поры частиц суспензии.
3. Осаждение оксидов металла в порах частиц путем воздействия гидроксидом аммония или натрия.
4. Фиксация оксидов железа в порах микросфер полимером, образованным при проведении затравочной полимеризации.

Пористые полимерные микросферы, которые используются в дальнейшем для насыщения раствором солей Fe^{II} и Fe^{III} , получали затравочной полимеризацией винилового мономера в присутствии монодисперсных затравочных частиц с размером ~800–1000 нм. В результате набухания полученные микросферы увеличивались в объеме в 50–1000 раз по сравнению с первоначальным объемом. Использовали двустадийный процесс набухания в присутствии порообра-

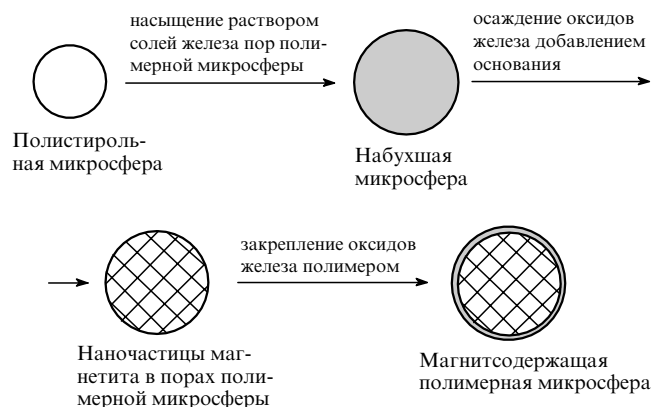


Рис. 4. Схема синтеза магнитных частиц, разработанного Угельстадом.

зующих растворителей, которые обладают низкой молекулярной массой и очень низкой растворимостью в воде и диффундируют внутрь частиц. Например, таким растворителем может быть гексадекан или диоктилпероксид, который также играет роль инициатора эмульсионной полимеризации. На второй стадии набухания происходит диффузия винилового мономера внутрь активированных затравочных латексных частиц.

Процесс набухания определяется термодинамическим равновесием между тремя фазами: затравочными полимерными микросферами, каплями мономера и непрерывной фазой (вода). Равновесие системы характеризуется равенством энергий Гиббса трех фаз, а энергия Гиббса каждой фазы связана с их объемными долями, поверхностным натяжением и размером затравочных микросфер. Для получения пористых частиц летучий растворитель, введенный на стадии набухания, выпаривают с целью формирования пор^{70–72} в микросферах.

Описанным процессом набухания получали пористые монодисперсные полистирольные и дивинилбензолные полимерные частицы размером несколько микрометров.⁷³ Затем полимерные микросферы химически модифицировали (введением NO_2 -группы), высушивали, редиспергировали в водном растворе солей железа Fe^{II} и Fe^{III} и обрабатывали основанием. Отношение солей $\text{Fe}^{\text{II}}:\text{Fe}^{\text{III}}$ изменяли в интервале от 1 до 2 в зависимости от типа получаемого оксида железа ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ или Fe_3O_4).

Полученные полимерные микросферы имели правильную сферическую форму и нерегулярную пористую поверхность,⁷⁴ содержащую наночастицы оксида железа. Чтобы инкапсулировать оксид железа в полимер, на последней стадии проводили сополимеризацию стирола с дивинилбензолом. Такие магнитные полимерные микросферы имели размер до 5 мкм и содержание магнитного материала до 10 мас. %.

Для ковалентного связывания с функциональными группами биомолекул на поверхности магнитных полимерных микросфер должны присутствовать функциональные группы (аминные, гидроксильные, карбоксильные, тиольные или альдегидные). Их получают затравочной полимеризацией функциональных мономеров на затравочных полимерных частицах.^{75, 76}

Магнитные полиакриламидные микросферы, сшитые N,N' -метиленабисакриламидом, получали⁷⁷ путем диспергирования суспензии полимерных микросфер в растворе солей

железа в присутствии декстрана с последующим осаждением при добавлении раствора аммиака. Декстран выполнял двойную роль: с одной стороны, он улучшал совместимость полимера и биомолекул, а с другой — предотвращал агрегацию магнитных наночастиц в дисперсионной среде. Затем в суспензию добавляли глицидилметакрилат, который сорбировался на поверхности частиц, увеличивал их устойчивость и обеспечивал наличие на поверхности микросфер эпоксидных групп. Полученные магнитные полимерные микросферы имели средний диаметр ~ 0.4 мкм и содержали 20–25 мас. % магнитных оксидов железа, что соответствует половине исходного количества оксида железа, введенного⁷⁰ в процессе их синтеза.

В работе⁷⁸ описан синтез гидрофобных полимерных микросфер, содержащих наночастицы кобальта. Для этого сначала получали суспензии полистирола со средним диаметром частиц 0.35 мкм, на второй стадии проводили набухание полистирольных микросфер в толуоле, содержащем стирол, дивинилбензол, 4-винилпирдин и октакарбонилдикобальт. Далее инициировали затравочную сополимеризацию, в результате которой формировались полимерные микросферы со средним диаметром 1.35 мкм. Термолиз карбонила кобальта проводили при 120°C . Полученные магнитные полимерные микросферы обладали суперпарамагнитными свойствами. Однако образующийся в течение всей реакции монооксид углерода приводил к деформации поверхности частиц.⁷⁸

Восстановление солей металлов (Fe^{II} , Ni^{II} , Co^{II}) на поверхности полимерных частиц является еще одним способом получения композитных микросфер. Такие полимерные микросферы (размером до 300 нм) используются в качестве проводящих полимерных материалов или в качестве каталитических систем. Проводили эмульсионную сополимеризацию стирола и функционального сомономера, например акрилонитрила, акриламида или N -винилимидазола.⁷⁹ Количество фиксированного металла зависело от его природы, начальной концентрации солей металла и типа используемого полимера. В случае железа это количество составляло лишь несколько процентов, в то время как в случае кобальта оно достигало 50% от общей массы композитной частицы.

3. Полимеризация мономера в присутствии магнитных наночастиц

В этом подходе к получению магнитных полимерных микросфер используют различные методы гетерофазной полимеризации в присутствии магнитного материала.

а. Эмульсионная и миниэмульсионная полимеризация

Наиболее распространенным процессом получения композитных микросфер является эмульсионная полимеризация мономеров в присутствии затравочных неорганических наночастиц.⁸⁰

В этом случае неорганический материал должен отвечать следующим требованиям.

1. Поверхность материала должна быть гидрофобной, что достигается адсорбцией ПАВ^{81, 82} или химическим модифицированием.⁸³ На поверхности должны содержаться реакционноспособные группы для взаимодействия с функциональными группами полимера либо вещества, способствующие гидрофобному взаимодействию с поверхностью полимера. В качестве таких модифицирующих агентов могут

быть использованы, например, силаны, титанаты, двухосновные кислоты и др.

2. Неорганические частицы должны сохранять коллоидную стабильность. Наночастицы стабилизируют путем адсорбции ПАВ, которые обычно используются при эмульсионной полимеризации.^{84, 85}

Для инкапсулирования неорганических наночастиц в полимер концентрация ПАВ должна быть ниже величины критической концентрации мицеллообразования (ККМ), чтобы предотвратить образование мицелл в исходной системе и исключить образование полимерных микросфер, не содержащих неорганического материала. Кроме того, для полимеризации необходимо использовать нерастворимые в воде инициатор и мономер для исключения образования олигомерных водорастворимых поверхностно-активных веществ.⁸⁵

Магнитные наночастицы, такие как ферриты, часто получают в водной фазе и стабилизируют одним ПАВ или их смесями. В этом случае на поверхности частиц могут образовываться полислои из молекул ПАВ, причем первый слой состоит из ПАВ, химически связанного с поверхностью оксида железа, а второй — из ПАВ, физически адсорбированного на этой поверхности (олеиновая кислота и соль олеиновой кислоты) (рис. 5).⁸⁶ При этом поверхность становится заряженной отрицательно, и эмульсионную полимеризацию стирола возможно инициировать персульфатом калия (ПК).

В работе⁸⁶ изучали влияние массового соотношения феррит:стирол, концентрации инициатора (ПК), мономера, флуоресцентных красителей и ПАВ на инкапсулирование наночастиц оксида железа полимером. Диаметр полимерных частиц составлял в зависимости от концентрации ПАВ 50–150 нм, содержание наночастиц магнетита находилось в интервале 12–14 мас.%. При этом в процессе полимеризации система была стабильна, а конечное количество коагулята составляло всего несколько процентов.

Магнитные полимерные частицы с диаметром более 1 мкм получали⁸⁷ в несколько стадий методом эмульсион-

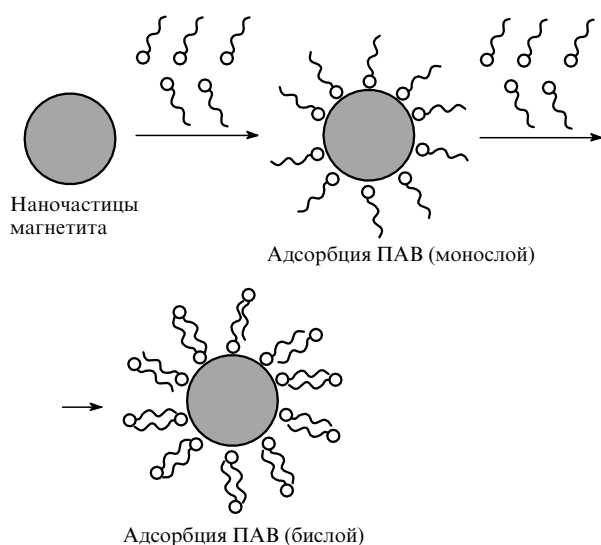


Рис. 5. Стабилизация наночастиц магнетита монослоем и двойным слоем ПАВ.

ной полимеризации акриламида в обратных эмульсиях. Их использовали при затравочной полимеризации стирола, метилметакрилата или винилацетата, инициируемой ПК. Полученная полимерная суспензия была полидисперсна, средний диаметр частиц составлял 1–3 мкм, частицы имели структуру ядро–оболочка и содержали 13–23 мас.% железа.

В последнее время для получения наполненных неорганическим материалом полимерных микросфер используют миниэмульсионную полимеризацию,⁸⁸ которую проводят в две стадии. На первой стадии в присутствии ПАВ получают стабильную дисперсию частиц магнетита в стироле. Затем добавлением новых ПАВ ее превращают в дисперсию в воде. Для предотвращения процесса созревания по Оствальду в фазу мономера (стирол) в качестве гидрофобной добавки вводят гексадекан. Содержание магнетита в полимерных микросферах, полученных таким способом, составляет 20 мас.%.⁸⁹

Увеличения содержания магнетита в полимерных частицах позволяет добиться другая методика их синтеза.⁸⁹ Мономер (стирол) и магнетит независимо диспергировали в воде в присутствии додецилсульфата натрия (ДСН) в качестве ПАВ и последовательно смешивали при различных соотношениях мономер:магнетит с целью получения магнитосодержащих полимерных микросфер с различной концентрацией неорганических наночастиц. Затем смесь подвергали ультразвуковой обработке для создания необходимой дисперсности системы и инициировали процесс полимеризации.

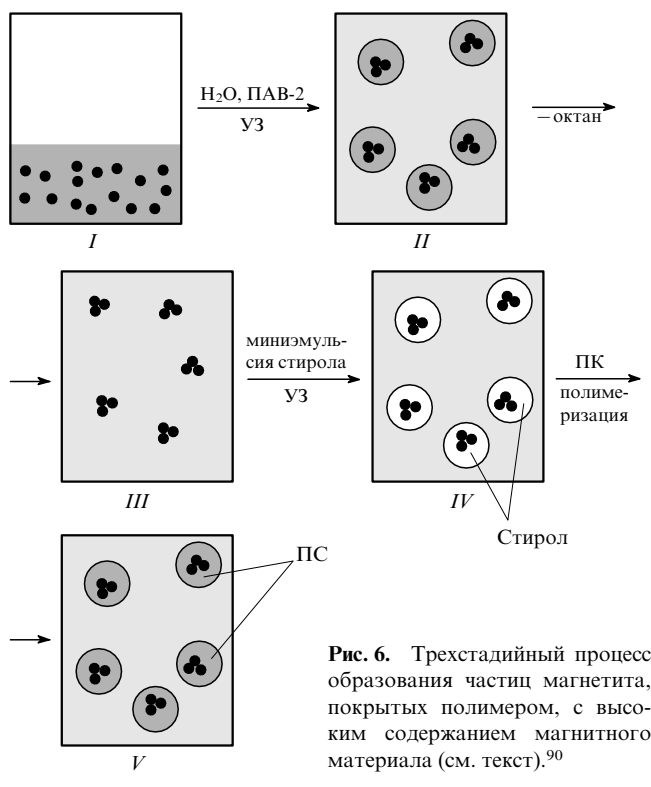
Чтобы достичь гомогенного распределения магнетита в полимерных микросферах при его высоком содержании, был предложен трехстадийный процесс, схема которого представлена на рис. 6.⁹⁰

Частицы магнетита со средним диаметром 10 нм были получены в процессе соосаждения⁹¹ путем быстрого введения концентрированного раствора аммиака в раствор солей Fe^{II} и Fe^{III} .

На первой стадии с использованием в качестве ПАВ-1 олеиновой кислоты при температуре выше ее температуры плавления гидрофобизировали магнитные частицы. После выпаривания воды и удаления неадсорбированной олеиновой кислоты был получен сухой порошок, который легко диспергировался в октане (I, рис. 6); средний размер частиц составлял 20 нм. Поскольку миниэмульсии, полученные в присутствии гексадекана и в его отсутствие, были стабильны, был сделан вывод о том, что олеиновая кислота может заменить гидрофобную добавку, препятствующую процессу созревания по Оствальду.

На второй стадии смешивали полученную дисперсию в октане с водой, содержащей додецилсульфат натрия (ПАВ-2). Под воздействием ультразвука (УЗ) формировалась миниэмульсия «масло в воде» (II). После выпаривания октана получалась водная магнитная жидкость, содержащая частицы магнетита, покрытые двумя слоями ПАВ (ПАВ-1 и ПАВ-2), причем внешний слой ДСН обеспечивал стабилизацию частиц в воде (III).

На третьей стадии синтеза готовили миниэмульсию мономера (стирола) в воде и добавляли к ней водную магнитную жидкость, полученную на предыдущей стадии. Затем эту смесь подвергали обработке ультразвуком для разрушения агрегатов и дробления капель мономера (т.е. образования миниэмульсии (IV)), добавляли инициатор и проводили полимеризацию. Полученные магнитные полимерные микросферы (V) характеризовались гомогенным распределением магнитного материала.



Синтез высокодисперсных магнитосодержащих полимерных микросфер с узким распределением частиц по размерам и высоким содержанием магнитного материала был выполнен в работе⁹².

Для синтеза магнитосодержащих полистирольных микросфер использовали стирольную магнитную жидкость, полученную путем замены дисперсионной среды. На первой стадии готовили стабильную суспензию наночастиц магнетита в воде путем хемосорбции на поверхность наночастиц олеата натрия; далее к системе добавляли уксусную кислоту, тем самым гидрофобизируя поверхность наночастиц, и стирол при ультразвуковом воздействии на систему.

Стабильную суспензию наночастиц магнетита в стироле добавляли к водному раствору ДСН при постоянной на протяжении всего процесса ультразвуковой обработке, что позволило получить сначала миниэмульсию, а затем провести полимеризацию.

В результате были получены высокодисперсные магнитосодержащие полистирольные микросферы со средним диаметром 80–100 нм и узким распределением по размерам; содержание магнетита в объеме полимерных микросфер составляло ~40 мас.%. (рис. 7).

Для введения на поверхность магнитосодержащих полимерных микросфер функциональных групп проводили затравочную полимеризацию хлорметилстирила на полистирольных затравочных микросферах при 40°C, используя окислительно-восстановительную систему персульфат калия – бисульфит натрия.⁹³

б. Суспензионная полимеризация

Изучена⁹⁴ суспензионная полимеризация стирола в присутствии магнитной жидкости. Магнитные наночастицы диспергировали в стироле, содержащем маслорастворимый инициатор, и смешивали с водным раствором ПАВ для

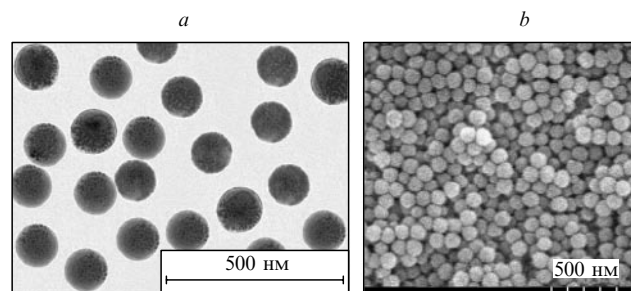


Рис. 7. Микрофотографии магнитосодержащих полимерных микросфер, полученные методом просвечивающей электронной микроскопии (a) и сканирующей электронной микроскопии (b).⁹²

формирования магнитосодержащих мономерных капель. Размер магнитных полимерных частиц изменялся в интервале 0.03–5 мкм, а содержание магнитного материала достигало 45 мас. %.

При суспензионной сополимеризации стирола и дивинилбензола были получены магнитосодержащие полимерные микросферы с диаметром 100–300 мкм.⁹⁵ Для этого были использованы затравочные магнитные частицы с диаметром 20 мкм, которые сначала диспергировали в органической фазе при ультразвуковом воздействии, а затем смесь диспергировали в водной фазе и проводили полимеризацию при температуре 80°C, используя маслорастворимый инициатор. После окончания полимеризации на полимерную суспензию воздействовали УФ-излучением, в результате фотоокисления полистирольной оболочки на поверхности микросфер получали карбонильные функциональные группы. Присутствие на поверхности частиц карбонильных групп подтверждено ИК-спектроскопией. Количество оксида железа, включенного в полимерную матрицу, оказалось невысоким и составляло 1.25% от массы мономера.

Описан⁹⁶ синтез магнитосодержащих полиакриламидных микросфер суспензионной сополимеризацией акриламида, метиленабисакриламида и *N*-акрилоксисукцинимидом в присутствии сорбитанмонолаурата (Твин 20) в четыреххлористом углеороде. Полимеризацию инициировали окислительно-восстановительной системой, состоящей из Fe^{2+} и персульфата калия. Однако содержание оксида железа в частицах оказалось не очень высоким.

в. Дисперсионная полимеризация

Для синтеза полиглицидилметакрилатных микросфер диаметром 1.6 мкм с суперпарамагнитными частицами (до 12 мас.% магнетита) применяли дисперсионную полимеризацию.⁹⁷ Наночастицы феррита получали в глицидилметакрилате и диспергировали в водно-спиртовом растворе, содержащем ПАВ и инициатор. Степень инкапсулирования неорганического материала была очень высокой, и при этом образовывалось незначительное количество пустых микросфер.

Магнитосодержащие полимерные микросферы получали также дисперсионной сополимеризацией стирола и гидроксизилметакрилата. Предварительно наночастицы феррита размером 0.3–0.4 мкм воздействием ультразвука диспергировали в полиэтиленгликоле (ПЭГ).⁹⁸ Считается, что присутствие ПЭГ на поверхности частиц улучшает сродство между ферритами и мономерами. Дисперсионную полимеризацию инициировали персульфатом калия.

Магнитосодержащие полимерные частицы имели диаметр от 50 до 500 мкм. Фракцию частиц диаметром 50–60 мкм с гидроксильными группами на поверхности использовали для иммобилизации фермента протеиназы.

г. Полимеризация на поверхности наночастиц

Использование разных методов полимеризации и различных мономеров позволяет варьировать природу и свойства магнитных полимерных микросфер.

Относительно старым методом полимеризации в присутствии частиц феррита является полимеризация метакрилатных производных, которая инициируется γ -излучением кобальта⁹⁹ или окислительно-восстановительной реакцией.¹⁰⁰ Диаметр частиц находится в диапазоне до 50 нм, а суспензия феррита сохраняет свои первоначальные магнитные свойства.

Модифицирование поверхности неорганического материала существенно влияет на процесс инкапсулирования магнетита в полимер путем полимеризации. В этих процессах часто используются ПАВ, но это не является единственным подходом. Например, авторы патента¹⁰¹ наночастицы магнетита диспергировали в метаноле, затем на поверхность наночастиц феррита химически адсорбировали производные триметоксисилана (*n*-аминофенилтриметоксисилан, 3-аминопропилтриметоксисилан, *N*-(2-аминоэтил)-3-аминопропилтриметоксисилан). Полимеризация силана реакцией конденсации приводит к образованию частиц с магнитным ядром и полисилановой оболочкой. При дегидратации гидроксильных групп на поверхности ферритов полисиланы ковалентно связываются с неорганическими частицами. Фактически силанизация проводится путем повышения температуры до 90°C в кислой среде, содержащей необходимое количество ПАВ. Присутствие ПАВ позволяет предотвратить агрегацию частиц при удалении избытков воды, силана и органического растворителя путем их выпаривания после полимеризации при повышении температуры до 160°C. Средние диаметры магнитосодержащих полимерных микросфер находились в интервале 0.1–1.5 мкм.¹⁰¹

Поверхность магнитных частиц может быть модифицирована другими неорганическими соединениями. В работе¹⁰² на поверхность наночастиц магнетита осаждали частицы диоксида кремния, полученные путем гидролиза силиката натрия. Затем на поверхности диоксида кремния проводили полимеризацию пиррола, которую инициировали окислительно-восстановительной системой $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{Fe}^{3+} - \text{HCl}$ или $\text{H}_2\text{O}_2 - (\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8 - \text{HCl}$. Полученные частицы содержали от 10 до 17 мас.% магнетита, однако имели широкое распределение по размерам.

В литературе имеются сведения о синтезе биоразлагаемых магнитосодержащих полимерных микросфер другими методами гетерофазной полимеризации. Так, описана анионная полимеризация изобутилцианакрилата в присутствии частиц феррита, при этом получены полимерные микросферы диаметром 0.22 мкм, содержащие 28 мас.% феррита. Полимеризация протекает на границе между фазами магнитной жидкости и мономера, в результате путем гелеобразования или межфазного осаждения формируются капсулы.^{103, 104}

Предложен¹⁰³ метод получения дисперсии магнитных наночастиц в воде в присутствии полимерного стабилизатора — сополимера малеинового ангидрида с виниловыми мономерами. Сополимер адсорбировался на поверхности неорганических наночастиц, а затем при повышении температуры до 90°C и подкислении среды происходило его сши-

вание. В этом случае вокруг магнитных наночастиц образуется плотная полимерная оболочка, которая эффективно предотвращает их окисление и тем самым сохраняет их магнитные свойства.

4. Синтез многослойных композитных частиц

Многослойные композитные частицы состоят из органического ядра, магнитного слоя вокруг него, образованного наночастицами оксида железа, и полимерной оболочки. Существует два метода получения таких частиц.

Первый метод заключается в проведении затравочной полимеризации стирола при низкой температуре в присутствии ферритов и полистирольных микросфер с использованием ПАВ и персульфата калия в качестве инициатора. Однако в течение затравочной полимеризации стирола протекает его полимеризация в водной фазе с образованием новых полимерных частиц.¹⁰⁵ Синтезированные полимерные микросферы имели размер ~4 мкм, широкое распределение по размерам, шероховатую поверхность и низкое содержание феррита.

Второй метод синтеза многослойных композитных частиц был предложен авторами работы¹⁰⁶ и проиллюстрирован на рис. 8.

Положительно заряженные частицы магнитного материала (порошка $\text{NiO} \cdot \text{ZnO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) с диаметром 20 нм за счет электростатического взаимодействия сорбируются на поверхности отрицательно заряженных полистирольных микросфер (с сульфатными или карбоксилатными группами на поверхности), образуя комплексы. На электростатическое взаимодействие влияют ионная сила среды, природа растворителя и pH среды. При значениях $\text{pH} > 9$ частицы оксида имеют тот же заряд, что и полимерные микросферы, и количество сорбированных неорганических наночастиц на поверхности полимерных частиц очень мало из-за электростатического отталкивания. Чтобы предотвратить высвобождение оксида и обеспечить взаимодействие с биомолекулами, полимерные микросферы с адсорбированными неорганическими наночастицами покрывают слоем полимера.

Присутствие ионогенного ПАВ (например, олеата натрия) необходимо для стабилизации композитных частиц. Однако его концентрация должна быть ограничена во избежание формирования микросфер из мицелл ПАВ без оксида железа.¹⁰⁶ Этот метод позволяет регулировать диаметр магнитосодержащих полимерных микросфер варьированием раз-

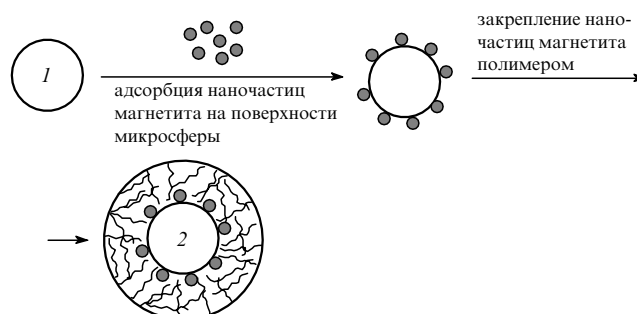


Рис. 8. Схема синтеза многослойных композитных микросфер (см. текст).¹⁰⁶

1 — полистирольная микросфера с заряженной поверхностью, 2 — многослойная композитная микросфера.

мера затравочных частиц. Однако ни о распределении по размерам, ни о содержании оксидов металла в композитных частицах не сообщается.

В дальнейшем было предложено использовать для формирования гидрофильных термочувствительных полимерных суспензий^{107, 108} полимерные микросферы с аминными и амидными группами, например из сополимера стирола с аминоэтилметакрилатом или винилбензиламино^{109, 110} поли(*N*-изопропилакриламида)¹¹¹ или сополимера стирола и *N*-изопропилакриламида.^{112, 113} Такие гидрофильные термочувствительные магнитные полимерные микросферы были монодисперсны и имели карбоксильные группы на поверхности. Подобные композитные микросферы используют для ковалентной иммобилизации антител.¹¹⁴

В работе¹¹⁵ с целью формирования монодисперсных композитных микросфер контролируемой морфологии частицы Fe₃O₄ осаждали на заранее полученные монодисперсные полимерные микросферы сополимера метилметакрилата и акролеина (ПММААК). Затем в присутствии полученной дисперсии проводили полимеризацию стирола, покрывая слой магнетита полимером.

В качестве основы для получения композитных частиц были испытаны монодисперсные микросферы полистирола с карбоксилированной поверхностью¹¹⁶ и ПММААК с карбоксильными и альдегидными группами.¹¹⁷ В результате исследований были получены монодисперсные трехслойные композитные частицы правильной сферической формы, которые состояли из ядра ПММААК, прослойки магнетита и оболочки ПС с карбоксильными поверхностными группами для связывания иммунореагентов. Термогравиметрический анализ показал, что содержание магнетита в частицах составляет ~17 мас. %.

* * *

Таким образом, в настоящее время для получения магнитосодержащих полимерных микросфер разработано несколько методов, однако каждый из них имеет как преимущества, так и недостатки. Наиболее перспективен, на наш взгляд, метод синтеза магнитосодержащих полимерных микросфер, основанный на проведении полимеризации мономера в присутствии магнитных наночастиц. К его достоинствам можно отнести эффективное экранирование магнитных наночастиц от внешней среды и возможность изменения в широком диапазоне размеров магнитосодержащих полимерных микросфер, а также содержания в них магнитных наночастиц.

Используя различные методы гетерофазной полимеризации, можно синтезировать магнитосодержащие полимерные микросферы с различной морфологией, разного размера (как в нанометровой области, так и частицы диаметром ~4 мкм) и различным количеством магнитного материала в объеме микросферы. Такие магнитосодержащие полимерные микросферы имеют самый широкий спектр применения — от магнитной сепарации различных технических сред до приготовления полимерных суспензий биомедицинского назначения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 08-03-00624-а и № 09-03-00888-а).

Литература

1. A.Ito, M.Shinkai, H.Honda, T.Kobayashi. *J. Biosci. Bioeng.*, **100**, 1 (2005)
2. N.Shamim, L.Hong, K.Hidajat, M.S.Uddin. *Separ. Purif. Technol.*, **53**, 164 (2007)
3. K.E.Scarberry, E.B.Dickerson, J.F.McDonald, Z.J.Zhang. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 10258 (2008)
4. U.O.Hafeli. *Int. J. Pharm.*, **277**, 19 (2004)
5. C.H.Reynolds, N.Annan, K.Beshah, J.H.Huber, S.H.Shaber, R.E.Lenkinski, J.A.Wortman. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 8940 (2000)
6. T.N.Nagaraja, R.L.Croxen, S.Panda, R.A.Knight, K.A.Keenan, S.L.Brown, J.D.Fenstermacher, J.R.Ewing. *J. Neurosci. Methods*, **157**, 238 (2006)
7. T.K.Jain, J.Richey, M.Strand, D.L.Leslie-Pelecky, C.A.Flask, V.Labhasetwar. *Biomaterials*, **29**, 4012 (2008)
8. D.-L.Zhao, H.-L.Zhang, X.-W.Zeng, Q.-S.Xia, J.-T.Tang. *Biomed. Mater.*, **1**, 198 (2006)
9. G.Degré, E.Brunet, A.Dodge, P.Tabeling. *Lab Chip*, **5**, 691 (2005)
10. *Colloidal Biomolecules, Biomaterials, and Biomedical Applications. (Surfactant Science. Vol. 116).* (Ed. A.Elasissari). Marcel Dekker, Basel, 2004
11. *Colloidal Polymer. Synthesis and Characterization (Surfactant Science. Vol. 115).* (Ed. A.Elasissari). Marcel Dekker, Basel, 2003
12. S.K.Ghosh. *Functional Coatings: by Polymer Microencapsulation*. Wiley-VCH, Weinheim, 2006
13. G.Kickelbick. *Hybrid Materials: Synthesis Characterization, and Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, 2007
14. P.Gómez-Romero, C.Sanchez. *Functional Hybrid Materials*. Wiley-VCH, Weinheim, 2004
15. Б.А.Трофимов, Б.Г.Сухов. В кн. *Наука и нанотехнологии. Материалы научной сессии Президиума СО РАН*. Изд-во СО РАН, Новосибирск, 2007. С. 155
16. Б.А.Трофимов, Б.Г.Сухов, Г.П.Александрова, С.А.Медведева, Л.А.Грищенко, А.Г.Малькина, Л.П.Феоктистова, А.Н.Сапожников, В.И.Дубровина, Е.Ф.Мартынович, В.В.Тирский, А.Л.Семенов. *Докл. АН*, **393**, 634 (2003)
17. Пат. 5164297 США (1992)
18. Z.Ma, H.Liu. *Chin. Particulate*, **5**, 1 (2007)
19. Г.Е.Зильберман. *Электричество и магнетизм*. Интеллект, Долгопрудный, 2008
20. R.M.Cornell. *The Iron Oxides: Structure, Properties, Reactions, Occurrence and Uses*. Wiley-VCH, Weinheim, 2003
21. J.L.Dormann. *Adv. Chem. Phys.*, **98**, 283 (1997)
22. J.S.Miller. *Magnetism, Nanosized Magnetic Materials (Magnetism: Molecules to Materials)*. Wiley-VCH, Weinheim, 2002
23. J.D.Patterson. *Solid-State Physics: Introduction to the Theory*. Springer-Verlag, Berlin, 2007
24. M.Mikhaylova, D.K.Kim, N.Bobrysheva, M.Osmolowsky, V.Semenov, T.Tsakalakos, M.Muhammed. *Langmuir*, **20**, 2472 (2004)
25. C.Yang, J.Xing, Y.Guan, J.Liu, H.Liu. *J. Alloys Compd.*, **385**, 283 (2004)
26. H.Iida, T.Nakanishi, H.Takada, T.Osaka. *Electrochim. Acta*, **52**, 292 (2006)
27. N.Bao, L.Shen, Y.Wang, P.Padhan, A.Gupta. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 12374 (2007)
28. J.Park, K.An, Y.Hwang, J.-C.Park, H.-J.Noh, J.-Y.Kim, J.-H.Park, N.-M.Hwang, T.Hyeon. *Nat. Mater.*, **3**, 891 (2004)
29. J.P.Chen, K.M.Lee, C.M.Sorensen, K.J.Klabunde, G.C.Kadjanayis. *J. Appl. Phys.*, **75**, 5876 (1994)

30. D.Ganguli. *Inorganic Particle Synthesis via Macro- and Microemulsions: a Micrometer to Nanometer Landscape*. Springer-Verlag, Berlin, 2003
31. O.A.Platonova, L.M.Bronstein, S.P.Solodovnikov, I.M.Yanovskaya, E.S.Obolonkova, P.M.Valetsy, E.Wenz, M.Antonietti. *Colloid Polym. Sci.*, **275**, 426 (1997)
32. D.L.Leslie-Pelecky, X.Q.Zhang, R.D.Rieke. *J. Appl. Phys.*, **79**, 5312 (1996)
33. J.Osuna, D.de Caro, C.Amiens, B.Chaudret, E.Snoeck, M.Respaud, J.M.Broto, A.Fert. *J. Phys. Chem.*, **100**, 14571 (1996)
34. M.H.Khedr, A.Omar, S.A.Abdel-Moaty. *Mater. Sci. Eng., A*, **432**, 26 (2006)
35. V.T.Liveri. *Controlled Synthesis of Nanoparticles in Microheterogeneous Systems*. Springer-Verlag, Berlin, 2006
36. C.H.Griffiths, M.P.O'Horo, T.W.Smith. *J. Appl. Phys.*, **50**, 7108 (1979)
37. C.N.R.Rao, A.K.Cheetham, A.Müller. *The Chemistry of Nanomaterials: Synthesis, Properties and Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, 2006
38. J.-P.Jolivet. *Metal Oxide Chemistry and Synthesis: from Solution to Solid State*. Wiley, Chichester, 2000
39. R.Vijayakumar, Yu.Koltypin, I.Felner, A.Gedanken. *Mater. Sci. Eng. A*, **286**, 101 (2000)
40. С.П.Губин, Ю.А.Кокшаров, Г.Б.Хомутов, Г.Ю.Юрков. *Успехи химии*, **74**, 1 (2005)
41. K.Butter, A.P.Philipse, G.J.Vroege. *J. Magn. Magn. Mater.*, **252**, 1 (2002)
42. L.Vekas, D.Bica, M.V.Avdeev. *Chin. Particuology*, **5**, 43 (2007)
43. E.Blüms, A.O.Cebers, M.M.Maierov. *Magnetic Fluids*. Walter de Gruyter, Berlin, 1997
44. M.Shinkai, H.Honda, T.Kobayashi. *Biocatal. Biotransform.*, **5**, 6 (1991)
45. V.Pillai, P.Kumar, M.S.Multani, D.O.Shah. *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects*, **80**, 69 (1993)
46. Э.М.Натансон. *Коллоидные металлы*. Изд-во АН УССР, Киев, 1959
47. I.Nakatani, T.Furubayashi, T.Takahashi, H.J.Hanaoka. *J. Magn. Magn. Mater.*, **65**, 261 (1987)
48. S.Dutz, W.Andrä, R.Hergt, R.Müller, C.Oestreich, C.Schmidt, J.Töpfer, M. Zeisberger, M.E.Bellemann. *J. Magn. Magn. Mater.*, **311**, 51 (2007)
49. O.Mykhaylyk, D.Vlaskou, N.Tresilwised, P.Pithayanukul, W.Möller, C.Plank. *J. Magn. Magn. Mater.*, **311**, 275 (2007)
50. L.A.Garcia-Cerda, M.U.Escareno-Castro, M.Salazar-Zertuche. *J. Non-Cryst. Solids*, **353**, 808 (2007)
51. M.J.Bonder, Y.Zhang, K.L.Kiick, V.Papaefthymiou, G.C.Hadjipanayis. *J. Magn. Magn. Mater.*, **311**, 658 (2007)
52. I.Dumazet-Bonnamour, P.Le Perche. *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects*, **173**, 61 (2000)
53. C.Alexiou, R.J.Schmid, R.Jurgons, M.Kremer, G.Wanner, C.Bergemann, E.Huenges, F.G.Parak. *Eur. Biophys. J.*, **35**, 446 (2006)
54. E.Pollert, K.Knížek, M.Maryško, K.Závěta, A.Lančok, J.Boháček, D.Horák, M.Babič. *J. Magn. Magn. Mater.*, **306**, 241 (2006)
55. M.Maeda, C.S.Kuroda, T.Shimura, M.Tada, M.Abe, S.Yamamuro, K.Sumiyama, H.Handa. *J. Appl. Phys.*, **99**, 103 (2006)
56. V.S.Zaitsev, D.S.Filimonov, I.A.Presnyakov, R.J.Gambino, B.Chu. *J. Colloid Interface Sci.*, **212**, 49 (1999)
57. P.A.Dresco, V.S.Zaitsev, R.J.Gambino, B.Chu. *Langmuir*, **15**, 1945 (1999)
58. Пат. 4358388 США (1982)
59. Пат. 5356713 США (1994)
60. K.Wormuth. *J. Colloid Interface Sci.*, **241**, 366 (2001)
61. Z.Z.Xu, C.C.Wang, W.L.Yang, Y.H.Deng, S.K.Fu. *J. Magn. Magn. Mater.*, **277**, 136 (2004)
62. Y.Deng, L.Wang, W.Yang, S.Fu, A.Elaïssari. *J. Magn. Magn. Mater.*, **257**, 69 (2003)
63. J.Kandzia, W.Scholz, M.J.D.Anderson, W.Mueller-Ruchholtz. *J. Immunol. Methods*, **75**, 31 (1984)
64. D.Müller-Schulte, F.Füss, M.De Cuyper. In *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*. (Eds U.Häteli, WQ.Schütt, J.Teller, M.Zborowski). Plenum, New York, 1997. P. 93
65. B.Hertzog, T.Mottl, D.Yim, E.Mathiowitz. In *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*. (Eds U.Häteli, WQ.Schütt, J.Teller, M.Zborowski). Plenum, New York, 1997. P. 77
66. I.Safarik, M.Safarikova. *BioMagn. Res. Technol.*, **2**, 7 (2004)
67. J.Krizova, A.Spanova, B.Rittich, D.Horak. *J. Chromatogr. A*, **1064**, 247 (2005)
68. Y.Wu, J.Guo, W.Yang, C.Wang, S.Fu. *Polymer*, **47**, 5287 (2006)
69. Пат. 4774265 США (1986)
70. J.Ugelstad, A.Berge, T.Ellingsen, R.Schemid, T.N.Nilsen, P.C.Mork, P.Stenstad, E.Hornes, O.Olsvik. *Prog. Polym. Sci.*, **17**, 87 (1992)
71. J.Ugelstad, P.C.Mork, R.Schmid, T.Ellingsen, A.Berge. *Polym. Int.*, **30**, 157 (1993)
72. J.Ugelstad, P.C.Mork, K.H.Kaggerud, T.Ellingsen, A.Berge. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **13**, 101 (1980)
73. S.A.C.Gould, B.Drake, C.B.Prater, A.L.Weisenhorn, S.Manne, Kelderman, H.-J.Butt, H.Hansma, P.K.Hansma, S.Maganov, H.J.Cantow. *Ultramicroscopy*, **33**, 93 (1990)
74. B.I.Haukanes, C.Kvam. *Biotechnology (NY)*, **11**, 60 (1993)
75. J.Ugelstad, O.Olsvik, R.Schmid, A.Berge, S.Funderud, K.Nustad. In *Molecular Interactions in Bioseparation*. (Ed. T.Ngo). Plenum, New York, 1993. P. 229
76. In *Advances in Biomagnetic Separation*. (Eds M.Uhlén, E.Hornes, O.Olsvik). Eaton, Natick, MA, 1994. P. 209
77. H.Kawaguchi, K.Fujimoto, Y.Nakazawa, M.Sakagawa, Y.Ariyoshi, M.Shidara, H.Okazaki, Y.Ebisawa. *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects*, **109**, 147 (1996)
78. R.Tannenbaum. *Inorg. Chim. Acta*, **227**, 233 (1994)
79. H.Tamai, H.Sakura, Y.Hirota, F.Nishiyama, H.Yasuda. *J. Appl. Polym. Sci.*, **56**, 441 (1995)
80. J.Richardson, P.Hawkins, R.Luxton. *Biosens. Bioelectron.*, **16**, 989 (2001)
81. Y.Zhang, N.Kohler, M.Zhang. *Biomaterials*, **23**, 1553 (2002)
82. X.Wang, C.Zhang, X.Wang, H.Gu. *Appl. Surf. Sci.*, **253**, 7516 (2007)
83. M.Klokkenburg, J.Hilhorst, B.H.Erne. *Vib. Spectrosc.*, **43**, 243 (2007)
84. A.K.Gupta, M.Gupta. *Biomaterials*, **26**, 3995 (2005)
85. J.L.Viota, F.Gonzales-Caballero, J.D.G.Duran, A.V.Delgado. *J. Colloid Interface Sci.*, **309**, 135 (2007)
86. H.Noguchi, N.Yanase, Y.Uchida, T.Suzuta. *J. Appl. Polym. Sci.*, **48**, 1539 (1993)
87. L.C.Santa Maria, M.A.S.Costa, F.A.M.Santos, S.H.Wang, M.R.Silva. *Mater. Lett.*, **60**, 270 (2006)
88. D.Hoffmann, K.Landfester, M.Antonietti. *Magnetohydrodynamics*, **37**, 217 (2001)
89. W.Zheng, F.Gao, H.Gu. *J. Magn. Magn. Mater.*, **288**, 403 (2005)
90. L.P.Ramirez, K.Landfester. *Macromol. Chem. Phys.*, **204**, 22 (2003)
91. J.-H.Wu, S.P.Ko, H.-L.Liu, S.Kim, J.-S.Ju, Y.K.Kim. *Mater. Lett.*, **61**, 3124 (2007)
92. А.Ю.Гервальд. Дис. канд. хим. наук. МИТХТ, Москва, 2008
93. R.Faridi-Majidi, N.Sharifi-Sanjani. *J. Magn. Magn. Mater.*, **31**, 55 (2007)
94. X.Liu, H.Liu, J.Xing, Y.Guan, Z.Ma, G.Shan, C.Yang. *Chin. Particuology*, **1**, 76 (2003)
95. J.Hong, D.Xu, J.Yu, P.Gong, H.Ma, S.Yao. *Nanotechnology*, **18**, 1356 (2007)

96. A.Elaissari, F.Sauzedde, F.Montagne, C.Pichot. In *Colloidal Polymer Synthesis and Characterization. (Surfactant Science. Vol. 115)*. (Ed. A.Elaissari). Marcel Dekker, Basel, 2003. P. 285
97. E.B.Altintas, L.Uzun, A.Denzli. *Chin. Particuology*, **5**, 174 (2007)
98. X.Li, Z.Sun. *J. Appl. Polym. Sci.*, **58**, 1991 (1995)
99. R.S.Molday, A.Rembaum, S.P.S.Yen. *Nature (London)*, **268**, 437 (1977)
100. J.S.Nunes, C.L.de Vasconcelos, F.A.O.Cabral, J.H.de Araujo, M.R.Pereira, J.L.C.Fonseca. *Polymer*, **47**, 7646 (2006)
101. Пат. 4695393 США (1987)
102. M.D.Butterworth, S.A.Bell, S.P.Armes, A.Q.Simpson. *J. Colloid Interface Sci.*, **183**, 91 (1996)
103. M.C.Levy, D.Poncelet. *Biofutur*, **132**, 16 (1994)
104. S.Neuveu-Prin, V.Cabuil, R.Massart, P.Escaffre, J.Dussaud. *J. Magn. Magn. Mater.*, **122**, 42 (1993)
105. J.Lee, M.Senna. *Colloid Polym. Sci.*, **273**, 76 (1995)
106. K.Furusawa, K.Nagashima, C.Anzai. *Colloid Polym. Sci.*, **272**, 1104 (1994)
107. F.Sauzedde, A.Elaissari, C.Pichot. *Colloid Polym. Sci.*, **277**, 1041 (1999)
108. F.Sauzedde, A.Elaissari, C.Pichot. *Colloid Polym. Sci.*, **277**, 846 (1999)
109. F.Sauzedde, F.Ganachaud, A.Elaissari, C.Pichot. *J. Appl. Polym. Sci.*, **65**, 2331 (1997)
110. F.Ganachaud, F.Sauzedde, A.Elaissari, C.Pichot. *J. Appl. Polym. Sci.*, **65**, 2315 (1997)
111. F.Meunier, A.Elaissari, C.Pichot. *Macromol. Symp.*, **150**, 283 (2000)
112. D.Duracher, F.Sauzedde, A.Elaissari, C.Pichot, L.Nabzar. *Colloid Polym. Sci.*, **276**, 920 (1998)
113. D.Duracher, F.Sauzedde, A.Elaissari, A.Perrin, C.Pichot. *Colloid Polym. Sci.*, **276**, 219 (1998)
114. F.Sauzedde, A.Elaissari, C.Pichot. *Macromol. Symp.*, **151**, 617 (2000)
115. Ю.О.Скуркис, А.Ю.Меньшикова, Т.Г.Евсеева, Н.А.Чекина. В кн. *Структура и динамика молекулярных систем. Вып. 10, Ч. 3*. Казань, 2003. С. 77
116. А.Ю.Меньшикова, Т.Г.Евсеева, Б.М.Шабсельс, И.Е.Ильина, Г.П.Власов. *Коллоид. журн.*, **59**, 671 (1997)
117. А.Ю.Меньшикова, Т.Г.Евсеева, Н.А.Чекина, Ю.О.Скуркис, С.С.Иванчев. *Журн. прикл. химии*, **74**, 1677 (2001)

SYNTHESIS OF MAGNETIC POLYMERIC MICROSPHERES

A.Yu.Gervald, I.A.Gritskova, N.I.Prokopov

M.V.Lomonosov Moscow State Academy of Fine Chemical Technology

86, Prosp. Vernadskogo, 119571 Moscow, Russian Federation, Fax (495)434–8711

The key types of magnetic polymeric microspheres are considered. Methods for the synthesis of various types of magnetic nanoparticles and methods for the preparation of stable magnetic liquids based on them are outlined. Preparation methods of magnetic polymeric microspheres are generalized. The effect of the conditions of synthesis on characteristics of magnetic polymeric microspheres such as particle diameter and size distribution and content of the magnetic material is considered using particular examples. The applications of the magnetic polymeric microspheres are briefly mentioned.

Bibliography — 117 references.

Received 16th July 2009