



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102140151 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 14

(21) 申请号 201010624713. 7

(22) 申请日 2010. 12. 29

(30) 优先权数据

61/335, 013 2009. 12. 30 US

(73) 专利权人 罗门哈斯公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 M·迪兹 W·扎布罗德斯基

J·J·迈克纳

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 陈哲锋 周承泽

(56) 对比文件

CN 1935851 A, 2007. 03. 28, 说明书第 2、5-6 页.

CN 1582314 A, 2005. 02. 16, 实施例和权利要求.

CN 1059913 A, 1992. 04. 01, 实施例 1 和权利要求.

审查员 程晓奕

(51) Int. Cl.

C08F 220/32 (2006. 01)

C08F 212/08 (2006. 01)

C08F 220/18 (2006. 01)

C08F 222/14 (2006. 01)

C08F 2/24 (2006. 01)

C08F 8/00 (2006. 01)

C08J 9/28 (2006. 01)

C12N 9/00 (2006. 01)

C07K 1/14 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

制备均一的聚合物珠粒的方法

(57) 摘要

本发明揭示了一种在水性分散体中制备基本均一的聚合物颗粒的方法, 该方法包括形成包含乳化剂、至少一种单体分子和引发剂的单体乳液; 将所述单体乳液加入至少一种稳定剂和大量低聚液滴中; 使所述至少一种单体分子聚合, 形成聚合物颗粒的水性分散体。

1. 一种用来制备基本均一的聚合物颗粒的方法,该方法包括:

形成一种单体乳液,该单体乳液包含乳化剂、至少一种单体分子和引发剂,所述乳化剂不是阴离子型表面活性剂;

将所述单体乳液加入至少一种稳定剂和大量低聚液滴中,所述稳定剂不是阴离子型表面活性剂;以及

使所述至少一种单体分子聚合,形成 90/10 均一性系数为 1.0-1.3 的聚合物颗粒的水性分散体,

其中所述乳化剂选自聚乙烯醇、微晶/粉末状纤维素,甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,乙基甲基纤维素和羧甲基纤维素,以及

所述稳定剂选自聚乙烯醇、微晶/粉末状纤维素,甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,乙基甲基纤维素和羧甲基纤维素。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述单体乳液还包含成孔剂。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,该方法还包括:

制备水性乳液,该水性乳液包含晶种乳化剂、至少一种单体、链转移剂和晶种引发剂;以及

将所述水性乳液与至少一种稳定剂和大量晶种颗粒混合,以生长 90/10 均一性系数为 1.0-1.3 的低聚液滴的水性分散介质。

4. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述加入单体乳液的步骤包括:

将所述低聚液滴与稳定剂混合,形成混合物;

将所述单体乳液加入所述混合物中;

对所述混合物进行加热;以及

形成聚合物颗粒的水性分散体。

5. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述乳化剂包括聚乙烯醇。

6. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述聚合物颗粒的 90/10 均一性系数为 1.05-1.15。

7. 如权利要求 1 所述的方法,其特征在于,该方法还包括:

使所述聚合物颗粒与至少一种试剂反应,从而实现以下效果中的至少一种:将至少一种官能团化学结合于所述聚合物颗粒,以及将聚合物颗粒上的化学基团转化为官能团。

8. 一种用来纯化混合生物分子的水溶液的方法,该方法包括:

使所述水溶液与用权利要求 1 所述的方法制备的聚合物颗粒和官能化的聚合物颗粒中的至少一种相接触。

9. 通过权利要求 1 所述的方法制备的聚合物颗粒。

10. 一种用来制备基本均一的聚合物颗粒的方法,该方法包括:

制备水性乳液,该水性乳液包含晶种乳化剂、至少一种单体、链转移剂和晶种引发剂,所述乳化剂不是阴离子型表面活性剂;

将所述水性乳液与至少一种稳定剂和大量晶种颗粒混合,以生长 90/10 均一性系数为 1.0-1.3 的低聚液滴的水性分散介质,所述稳定剂不是阴离子型表面活性剂;

形成一种单体乳液,该单体乳液包含乳化剂、至少一种单体分子和引发剂;

将所述单体乳液加入至少一种稳定剂和大量低聚液滴中;以及

使所述至少一种单体分子聚合,形成 90/10 均一性系数为 1.0-1.3 的聚合物颗粒的水性分散体,

其中所述乳化剂选自聚乙烯醇、微晶 / 粉末状纤维素, 甲基纤维素, 羟丙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 乙基甲基纤维素和羧甲基纤维素, 以及

所述稳定剂选自聚乙烯醇、微晶 / 粉末状纤维素, 甲基纤维素, 羟丙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 乙基甲基纤维素和羧甲基纤维素。

制备均一的聚合物珠粒的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用来制备聚合物珠粒的方法。更具体来说,本发明涉及用来制备基本均一的聚合物珠粒的方法。

背景技术

[0002] 为了利用晶种膨胀技术制备聚合物珠粒,可以使用表面活性剂将单体相乳化,所述表面活性剂是例如月桂基硫酸钠和 Triton™ X-450。在美国专利公开第 2007/0066761 号中揭示了一种用来制备聚合物珠粒的方法,在此方法中,将晶种颗粒与单体、引发剂、链转移剂和表面活性剂混合,形成可溶胀的颗粒,然后将其与单体和引发剂混合,进行聚合。

[0003] 美国专利第 5,147,937 号描述了另一种制备颗粒珠粒的方法,该方法包括在存在分散稳定剂和油溶性引发剂的条件下,将单体混合物逐渐地与乳液聚合的聚合物颗粒混合。

[0004] 在美国专利第 7,217,762 号中揭示了另一种制备聚合物珠粒的方法。在此方法中,由可溶胀的晶种颗粒、阴离子型表面活性剂以及选自丙烯酸类单体、甲基丙烯酸酯单体和乙烯基单体的单体形成溶胀的晶种颗粒的水性分散体;引发单体在溶胀的晶种颗粒以及空间稳定剂和/或成孔剂的水性分散体中的聚合。

[0005] 用于这些方法的阴离子型表面活性剂经常能够很好地用作乳化剂,但是在用于聚合均一的聚合物珠粒的时候,通常是差的稳定剂。不稳定经常会导致珠粒融合,可能使悬浮失败。

[0006] 本发明提供了以下方法,力求对现有技术加以改进:使用乳化剂和稳定剂基本消除液滴稳定化和聚合过程中存在的任何稳定性问题。

发明内容

[0007] 本发明的一个方面提供了一种用来制备基本均一的聚合物颗粒的方法,该方法包括:形成单体乳液,该单体乳液包含乳化剂、至少一种单体分子,以及引发剂;将所述单体乳液加入至少一种稳定剂和大量低聚的液滴中;以及使所述至少一种单体分子聚合,形成 90/10 均一性系数为 1.0-1.3 的聚合物颗粒的水性分散体。

[0008] 本发明的另一个方面提供了一种制备基本均一的聚合物颗粒的方法,该方法包括:制备水性乳液,该水性乳液包含晶种乳化剂、至少一种单体、链转移剂和晶种引发剂;将所述水性乳液与至少一种稳定剂和大量晶种颗粒混合,以生长 90/10 均一性系数为 1.0-1.3 的低聚液滴的水性分散介质;形成单体乳液,该单体乳液包含乳化剂、至少一种单体分子和引发剂;将所述单体乳液加入至少一种稳定剂和大量低聚液滴中;使所述至少一种单体分子聚合形成 90/10 均一性系数为 1.0-1.3 的聚合物颗粒的水性分散体。

[0009] 本发明的另一个方面提供一种用来对混合的生物分子的水溶液进行纯化的方法,该方法包括使所述水溶液与通过本发明的方法制备的聚合物颗粒和官能化的聚合物颗粒中的至少一种接触。

[0010] 本发明的另一个方面提供了通过本发明的方法制备的聚合物颗粒。

具体实施方式

[0011] 本发明涉及制备基本均一的聚合物珠粒或聚合物颗粒的方法,包括制备不含成孔剂的聚合物颗粒的凝胶和多孔聚合物颗粒的凝胶的方法。如果一组颗粒具有相同的尺寸和形状,则认为它们是“均一的”。颗粒的 90/10 均一性系数是粒度分布中 90% 的颗粒的粒径与 10% 的颗粒的粒径的比值。“基本均一的”表示 90/10 系数为 1.0-1.3。

[0012] 用于该方法的低聚液滴或溶胀颗粒是通过以下方式制备的:制备水性乳液,该水性乳液包含晶种乳化剂、至少一种单体、链转移剂和晶种引发剂;将所述水性乳液与至少一种稳定剂和大量晶种颗粒混合,生长 90/10 均一性系数为 1.0-1.3 的低聚液滴的水性分散介质。溶胀颗粒是在反应条件下很容易吸收一种和 / 或多种化合物的颗粒,因此所述颗粒在吸收一种或多种化合物之后,体积更大。

[0013] 所述水性乳液是通过将晶种乳化剂和至少一种单体混合起来而制得的。合适的单体包括烯键式不饱和单体,例如(甲基)丙烯酸酯单体,包括丙烯酸甲酯,丙烯酸乙酯,丙烯酸丁酯,丙烯酸-2-乙基己酯,丙烯酸癸酯,丙烯酸月桂酯,甲基丙烯酸甲酯,甲基丙烯酸丁酯,甲基丙烯酸乙酯,甲基丙烯酸异癸酯,甲基丙烯酸月桂酯,甲基丙烯酸羟乙酯,甲基丙烯酸羟丙酯,(甲基)丙烯腈和(甲基)丙烯酰胺,(甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基乙酯,(甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基丙酯,(甲基)丙烯酸 2-(3-噁唑烷基)乙酯,(甲基)丙烯酸叔丁基氨基乙酯,乙烯脲基官能单体,乙酰乙酸烯丙酯,乙烯,丙烯,苯乙烯和取代苯乙烯,丁二烯,乙酸乙烯酯,丁酸乙烯酯以及其它的乙烯基酯,乙烯基单体,例如氯乙烯,乙烯基甲苯和乙烯基二苯酮,以及偏二氯乙烯。在本文中,在另一个术语,例如丙烯酸酯或丙烯酰胺的前面使用术语“(甲基)”分别表示丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯或丙烯酰胺和甲基丙烯酰胺。优选的单体包括丙烯酸丁酯、苯乙烯和它们的混合物。

[0014] 如下文所述,优选的晶种乳化剂和用来制备聚合物颗粒的乳化剂包括蛋白质,聚乙烯醇,聚甘油脂肪酸酯,植物多糖,十六烷基三甲基溴化铵和其它的烷基三甲基铵盐,氯化十六烷基吡啶,聚乙氧基化牛油胺,氯化苄烷铵,苄索氯铵,两性离子(两性表面活性剂),十二烷基甜菜碱,椰油酰氨基丙基甜菜碱,可可两性甘氨酸盐(coco ampho glycinate),烷基聚(环氧乙烷),烷基酚聚(环氧乙烷),聚(环氧乙烷)和聚(环氧丙烷)的共聚物,烷基多聚葡萄糖,包括辛基葡萄糖苷和癸基麦芽糖苷,脂肪醇,十六烷基醇,油烯基醇,椰油酰胺单乙醇胺,椰油酰胺二乙醇胺,聚山梨醇酯,十二烷基二甲基氧化胺,海藻酸,海藻酸钠,海藻酸钾,海藻酸铵,海藻酸钙,海藻酸 1,2-丙二醇酯,角叉菜胶,刺槐豆荚胶(豆角胶),瓜耳胶,黄蓍胶,阿拉伯树胶(阿拉伯胶),黄原胶,山梨糖醇,甘露醇,甘油,果胶,酰胺化的果胶,微晶/粉末状纤维素,甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,乙基甲基纤维素,羧甲基纤维素,脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯,脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的酯,脂肪酸的蔗糖酯,蔗糖甘油酯,脂肪酸的聚甘油酯,以及脂肪酸的 1,2-丙二醇酯。所述乳化剂或晶种乳化剂也可以具有类似的组成,只要其不是阴离子型表面活性剂即可。更优选的乳化剂以及晶种乳化剂是聚乙烯醇。

[0015] 较佳的是,所述乳化剂或晶种乳化剂以所述乳化剂或晶种乳化剂在水中的水性分散体的形式提供。以单体的重量计,所述乳化剂或晶种乳化剂的用量优选为 0.1 重量% -10

重量%，更优选为 0.3 重量% -3 重量%。

[0016] 所述水性乳液还可以包含至少一种链转移剂。合适的链转移剂包括例如卤代甲烷，二硫化物，硫醇和金属络合物。其他合适的链转移剂包括各种包含至少一个容易被提取的氢原子的其它化合物，以及它们的混合物。链转移剂可以分一次或多次加入或者连续加入，可以以线性或非线性的形式加入，可以在大部分或整个反应期间加入，或者在反应期间的有限的部分加入。可以加入链转移剂，使得以单体总重量计，链转移剂的含量优选最高达 50 重量%，更优选为 20 重量% -40 重量%。

[0017] 另外，可以使用晶种引发剂制备水性乳液。晶种引发剂，或者下文所述用来制备聚合物颗粒的引发剂是能够在使得自由基可以与单体相互作用的条件下产生至少一种自由基的化合物。合适的引发剂和晶种引发剂包括过硫酸盐，例如过硫酸钠和过硫酸铵，过氧化苯甲酰，过辛酸叔丁酯，过氧基特戊酸叔戊酯，氢过氧化枯烯，过辛酸叔丁酯，油溶性过氧化物，油溶性偶氮化合物，以及它们的混合物。如果以水的重量计，一种引发剂或晶种引发剂在水中的溶解度等于或小于 1 重量%，则认为其是“油溶性”的。在一些实施方式中，以方法中使用的单体或单体分子的总重量计，引发剂或晶种引发剂的量优选为 0.1 重量% -8 重量%，更优选为 0.1 重量% -4 重量%。

[0018] 将所述至少一种单体、链转移剂、晶种引发剂和晶种乳化剂与任意其它的组分混合起来，形成乳液。这些组分可以不经处理直接混合，或者可以首先将其中的一种或多种组分制成乳液，然后将制得的乳液混合起来，或者可以将所述组分混合起来。可以通过机械搅拌来进行乳液的混合，包括振摇混合物，搅拌混合物，使混合物通过静态混合元件，超声波乳化，以及与旋转设备接触。在一些实施方式中，所述机械搅拌提供“高剪切”（即，其对组分施加高剪切速率）。

[0019] 在一个实施方式中，将乳液泵抽通过乳化器或模块式实验室混合系统，所述乳化器是例如购自美国北卡罗来纳州威名顿市的 IKA 工程有限公司（IKA Works, Inc., Wilmington, NC）的 IKA® Magic LAB® 在线乳化器。

[0020] 在反应温度下，以所需的速率加入此乳液，与大量晶种颗粒或可溶胀颗粒以及稳定剂混合，从而生长水性分散的基本均一的低聚液滴。还可以将抑制剂（例如水相抑制盐和有机化合物）和 / 或溶胀剂（例如增塑剂和溶剂）加入混合物中。

[0021] 所述晶种颗粒可以由任意颗粒形式的材料制备，可以具有任意的组成。较佳的是，所述晶种颗粒包含至少一种单体。合适的单体包括以上列出的那些。晶种颗粒的平均粒径优选为 0.1-50 微米，更优选为 2-15 微米。

[0022] 稳定剂是水溶性聚合物，例如聚乙烯醇，纤维素醚，以及它们的混合物。优选的稳定剂包括蛋白质，聚乙烯醇，聚甘油脂肪酸酯，植物多糖，十六烷基三甲基溴化铵和其它的烷基三甲基铵盐，氯化十六烷基吡啶，聚乙氧基化牛油胺，氯化苄烷铵，苄索氯铵，两性离子（两性表面活性剂），十二烷基甜菜碱，椰油酰氨基丙基甜菜碱，可可两性甘氨酸盐（coco amphoteric glycinate），烷基聚（环氧乙烷），烷基酚聚（环氧乙烷），聚（环氧乙烷）和聚（环氧丙烷）的共聚物，烷基多聚葡萄糖，包括辛基葡萄糖苷和癸基麦芽糖苷，脂肪醇，十六烷基醇，油烯基醇，椰油酰胺单乙醇胺，椰油酰胺二乙醇胺，聚山梨醇酯，十二烷基二甲基氧化胺，海藻酸，海藻酸钠，海藻酸钾，海藻酸铵，海藻酸钙，海藻酸 1,2- 丙二醇酯，角叉菜胶，刺槐豆荚胶（豆角胶），瓜耳胶，黄蓍胶，阿拉伯树胶（阿拉伯胶），黄原胶，山梨糖醇，甘露醇，甘

油,果胶,酰胺化的果胶,微晶/粉末状纤维素,甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,乙基甲基纤维素,羧甲基纤维素,脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯,脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的酯,脂肪酸的蔗糖酯,蔗糖甘油酯,脂肪酸的聚甘油酯,以及脂肪酸的 1,2-丙二醇酯。稳定剂还可以包括类似的组成,只要其不是阴离子型表面活性剂即可。更优选的稳定剂是聚乙烯醇。

[0023] 以晶种颗粒的干重为基准计,所述稳定剂的量优选为 0.1 重量%–15 重量%,更优选为 5 重量%–15 重量%。在一些实施方式中,所述稳定剂和乳化剂是相同的组分。在一些实施方式中,所述稳定剂和乳化剂是不同的。

[0024] 在该方法的一个例子中,所述稳定剂与晶种颗粒混合,对该混合物进行加热。然后将加热的混合物与乳液混合,形成低聚液滴。

[0025] 在该方法的另一个例子中,通过以下步骤将所述至少一种单体中的一部分或全部与晶种颗粒混合:所述单体停留在晶种颗粒之上或之内,可能造成初始颗粒溶胀;然后所述单体遇到同样停留在初始颗粒之上或之内的一种或多种自由基(可能由一种或多种引发剂形成);然后所述单体与另外的所述一种或多种单体参与聚合反应。

[0026] 该过程可以进行一次,或者可以重复任意多次,以获得所需的粒度。在一些实施方式中,所述过程可以对第一组晶种颗粒进行,以制得初始低聚液滴,然后在随后进行的过程中将该初始低聚液滴用作晶种颗粒,来制备二级低聚液滴。在这样的实施方式中,可以设想,在制备二级低聚液滴的时候使用的所述至少一种单体、链转移剂和晶种引发剂中的任意一些或全部,可以与用来制备初级低聚液滴所用的所述至少一种单体、链转移剂和晶种引发剂中的任意一些或全部相同、不同,或者以上情况同时存在。

[0027] 所述低聚液滴的 90/10 均一性系数优选为 1.0 至 1.3,更优选为 1.05 至 1.15。所述低聚物的数均分子量(Mn)为 400–2000。

[0028] 在一些实施方式中,所述低聚液滴的平均粒径大于晶种颗粒的平均粒径。所述低聚液滴的平均粒径可以比所述晶种颗粒的平均粒径优选大至少 1.5 倍或更多,更优选至少 2 倍或更多,最优选至少 4 倍或更多。较佳的是,所述低聚液滴的平均粒径为 2–100 微米。更佳的是,所述低聚液滴的平均粒径为 10–30 微米。可以通过任何可行的方法测量粒度,包括激光衍射、电阻计算和照相分析。

[0029] 低聚液滴的一种用途是用来制备聚合物颗粒。可以选择或设计一些这样的聚合物颗粒,用于例如以下的一种或多种目的:光散射和/或漫射材料,表面涂层,表面消光剂,表面光泽减少剂,表面质地改性剂,塑料添加剂,液晶显示器隔离件,标样,微型过滤器,受控脱模剂,色谱树脂,用来制备官能化的色谱树脂的中间体,吸附剂,固相合成树脂,催化酶载体,研磨介质,分散介质,酶固定材料,用于亲和色谱的树脂或离子交换材料。

[0030] 为了制备聚合物颗粒,通过以下方式进行聚合:提供一定的条件,使单体分子能够反应,形成至少一种低聚物或聚合物,或它们的混合物。合适的单体包括烯键式不饱和单体,例如取代的(甲基)丙烯酸酯单体和(甲基)丙烯酸酯单体,包括丙烯酸甲酯,丙烯酸乙酯,丙烯酸丁酯,丙烯酸 2-乙基己酯,丙烯酸癸酯,丙烯酸月桂酯,甲基丙烯酸甲酯,甲基丙烯酸丁酯,甲基丙烯酸乙酯,甲基丙烯酸异癸酯,甲基丙烯酸月桂酯,甲基丙烯酸羟乙酯,甲基丙烯酸羟丙酯,(甲基)丙烯腈和(甲基)丙烯酰胺,(甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基乙酯,(甲基)丙烯酸乙酰乙酰氧基丙酯,(甲基)丙烯酸 2-(3-噁唑烷基)乙酯,(甲基)丙

烯酸叔丁基氨基乙酯, 乙烯脲基官能单体, 乙酰乙酸烯丙酯, 乙烯, 丙烯, 苯乙烯和取代的苯乙烯, 丁二烯, 乙酸乙烯酯, 丁酸乙烯酯以及其它的乙烯基酯, 乙烯基单体, 例如氯乙烯, 乙烯基甲苯和乙烯基二苯酮, 以及偏二氯乙烯。

[0031] 其它合适的乙烯基单体包括羧酸乙烯酯, 乙烯基氨基甲酸酯单体, 乙烯基芳族单体, 以及它们的混合物。羧酸乙烯酯的一个例子是乙酸乙烯酯; 乙烯基氨基甲酸酯单体的一个例子是异氰尿酸三烯丙酯, 乙烯基芳族单体的例子包括苯乙烯, 二乙烯基苯及其取代形式, 例如 α -甲基苯乙烯。一些合适的取代的(甲基)丙烯酸酯包括例如多元醇与(甲基)丙烯酸的酯, 例如二甲基丙烯酸乙二酯, 二甲基丙烯酸甘油酯, 以及它们的混合物。

[0032] 其它的合适的乙烯基单体包括(甲基)丙烯酸的烷基酯, 其中烷基包含官能团。在一些情况下, 所述官能团能够在单体分子聚合过程中或之后与其它基团(所述其它基团可以与所述官能团相同或不同)反应。在一些这样的情况下, 所述官能团与其它的基团反应会在由所述单体分子聚合制得的聚合物内形成支化点或交联连接。所述官能团的一个例子是缩水甘油基。此种单体的一个例子是甲基丙烯酸缩水甘油酯。在本说明书中, 对于列出的所有单体分子, 在另一个术语, 例如丙烯酸酯或丙烯酰胺的前面使用术语“(甲基)”分别表示丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯或丙烯酰胺和甲基丙烯酰胺。

[0033] 在一些实施方式中, 以制备聚合物颗粒的过程中使用的单体分子的总重量为基准, 形成聚合物时消耗的单体分子的量优选至少为 90 重量%, 更优选至少 95 重量%, 最优选至少 99 重量%。可以在聚合反应开始之前、聚合反应过程中、或者上述情况的组合之下, 将所述一种或多种单体分子与低聚液滴混合。在一些实施方式中, 将会进行一个将低聚液滴与至少一种单体分子以及可能的成孔剂混合的步骤, 以及一个使单体分子聚合的步骤。在一些实施方式中, 可以进行一个以上这样的混合步骤, 与此独立地, 在一些实施方式中, 可以进行一个以上的聚合步骤。在一些实施方式中, 在将第一部分的单体分子与低聚液滴混合并聚合之后, 可以将所得的组合物与一个或多个另外的单体分子部分(它们各自可以与之前的单体分子部分中包含的分子相同或不同)混合, 然后可以进行聚合。

[0034] 在该过程中的任意时刻, 可以通过任意的的方法, 以任意的顺序对组分进行混合。所述组分可以在流过连续流动反应器、或者一起或独立地加入容器中、或者逐渐或突然加入该容器的时候连续混合。例如, 所述晶种颗粒或低聚液滴可以为水性分散体的形式。在此方法中, 可以将这些晶种颗粒或低聚液滴置于容器中, 可以将其它的组分逐一加入装有晶种颗粒或低聚液滴的容器中。或者, 可以首先将所述组分混合, 然后将混合物加入装有晶种颗粒或低聚液滴的容器中。

[0035] 所述水性分散体和水性分散介质是通过聚合法形成的。所述聚合过程在操作的时候, 可以一次性加入单体, 或者在一段时间内加入单体, 这是本领域众所周知的做法。所述方法可以在 10-100°C 的温度下进行, 但是可以在能够形成聚合物的任意条件下进行。

[0036] 在一些实施方式中, 将单体分子与水性分散体混合, 使得单体分子聚合。在一些实施方式中, 可以首先将一种或多种单体分子形成水性乳液, 然后将其加入水性分散介质中。

[0037] 在低聚液滴、稳定剂和至少一种单体分子的水性分散介质的混合物中可以包含各种任选的组分。例如, 可以通过加入所述任选的组分帮助单体分子聚合, 或者影响最终的聚合物颗粒的性质。可以在低聚液滴、稳定剂和至少一种单体分子的水性分散介质混合之前、当中和之后加入所述任选的组分。任选的组分包括例如抑制剂、引发剂、稳定剂、稳定化试

剂、成孔剂和它们的混合物。

[0038] 合适的引发剂及其浓度包括以上为品种引发剂所列的那些。上文也列出了合适的稳定剂。以聚合物颗粒的干重为基准计,用来制备聚合颗粒的稳定剂的量优选不大于 50 重量%,更优选不大于 30 重量%。用来制备低聚液滴的引发剂和稳定剂可以与用来制备聚合物颗粒所用的引发剂和稳定剂相同或不同。

[0039] 合适的稳定剂包括水溶性聚合物,例如聚乙烯醇,纤维素醚,以及它们的混合物。优选的稳定剂包括蛋白质,聚乙烯醇,聚甘油脂肪酸酯,植物多糖,十六烷基三甲基溴化铵和其它的烷基三甲基铵盐,氯化十六烷基吡啶,聚乙氧基化牛油胺,氯化苄烷铵,苄索氯铵,两性离子(两性表面活性剂),十二烷基甜菜碱,椰油酰氨基丙基甜菜碱,可可两性甘氨酸盐(coco amphoteric glycinate),烷基聚(环氧乙烷),烷基酚聚(环氧乙烷),聚(环氧乙烷)和聚(环氧丙烷)的共聚物,烷基多聚葡萄糖,包括辛基葡糖苷和癸基麦芽糖苷,脂肪醇,十六烷基醇,油烯基醇,椰油酰胺单乙醇胺,椰油酰胺二乙醇胺,聚山梨醇酯,十二烷基二甲基氧化胺,海藻酸,海藻酸钠,海藻酸钾,海藻酸铵,海藻酸钙,海藻酸 1,2-丙二醇酯,角叉菜胶,刺槐豆荚胶(豆角胶),瓜耳胶,黄蓍胶,阿拉伯树胶(阿拉伯胶),黄原胶,山梨糖醇,甘露醇,甘油,果胶,酰胺化的果胶,微晶/粉末状纤维素,甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,乙基甲基纤维素,羧甲基纤维素,脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯,脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的酯,脂肪酸的蔗糖酯,蔗糖甘油酯,脂肪酸的聚甘油酯,以及脂肪酸的 1,2-丙二醇酯。稳定剂还可以包括类似的组成,只要其不是阴离子型表面活性剂即可。更优选的稳定剂是纤维素醚。以聚合物颗粒的干重为基准计,用来制备聚合颗粒的稳定剂的量优选 0.1 重量%-20 重量%,更优选 0.5 重量%-5 重量%。

[0040] 一些实施方式包括使用一种或多种成孔剂。成孔剂是在单体中的溶解性大于在水中的溶解性的化合物,成孔剂对于通过所述单体聚合形成的聚合物来说是差的溶剂。优选的成孔剂包括烃、醇、醚、酮、酯和它们的混合物。所述成孔剂分子的烃部分可以是直链的、支链的、环状的或它们的组合。示例性的烃成孔剂包括脂族烃,例如异辛烷,以及含芳基的烃,例如二甲苯和甲苯。示例性的酯类成孔剂包括芳族羧酸的酯,例如邻苯二甲酸二烷基酯,脂族羧酸的酯,例如乙酸丁酯,以及二烷基醚成孔剂,其中烷基包含 3 个或更多个碳原子,例如二丁基醚。示例性的醇类成孔剂包括含有 5 个或更多个碳原子的直链、支链或环状烷基醇,包括环己醇或 4-甲基-2-戊醇。示例性的酮类成孔剂包括二烷基酮,例如甲基异丁基酮。在一些实施方式中,成孔剂的重量与全部单体分子的总重量之比优选为 0.1-10,更优选为 0.2-5,最优选为 0.5-2.5。

[0041] 用来制备聚合物颗粒的过程可以持续数小时至数天。所述过程还可以以小规模或大规模进行,可以使用用来进行聚合的常规商业设备进行。

[0042] 在一些实施方式中,所述聚合物颗粒包含高分子量聚合物,交联的聚合物,或者它们的混合物。在一些实施方式中,通过聚合至少一种单体分子制备的聚合物颗粒包含一定量的不溶性材料。所述聚合物颗粒的平均粒径优选为 1-1000 微米,更优选为 3-600 微米,最优选为 10-250 微米。

[0043] 所述聚合物颗粒可以被官能化。“官能化”表示聚合物颗粒与至少一种试剂反应,从而将一种或多种官能团(例如离子)化学结合在聚合物颗粒上,或者将聚合物颗粒上的一种化学基团(例如酯基)转化为一种官能团,例如羧基。可以用配体对聚合物颗粒进行

官能化,例如用来形成强阳离子型交联树脂,强阴离子型交换树脂,弱阳离子型交换树脂,弱阴离子型交换树脂,亲和性树脂,其它官能化的树脂,以及它们的组合和混合物。

[0044] 所述聚合物颗粒和官能化的聚合物颗粒还可以用来纯化生物分子,例如蛋白质、酶和其它生物分子。有时候通过以下方式进行所述纯化:使聚合物树脂颗粒与混合生物分子的水溶液接触,例如将聚合物颗粒置于液相色谱柱中,使水溶液通过该色谱柱。

[0045] 提供下面的实施例以进一步阐述本发明。在以下实施例中,使用以下缩写:

[0046] BA 是丙烯酸丁酯

[0047] Da 是道尔顿

[0048] DEP 是邻苯二甲酸二乙酯。

[0049] DI 是去离子的

[0050] EGDMA 是二甲基丙烯酸乙二醇酯。

[0051] GlyDMA 是甲基丙烯酸缩水甘油酯。

[0052] METHOCEL™ K100 纤维素醚是羟丙基甲基纤维素,其发生了 23% 的甲氧基取代和 6.5% 的羟丙基取代,2% 的水溶液的粘度为 80-120 毫帕·秒。

[0053] MIBC 是 4-甲基-2-戊醇。

[0054] PVOH 是聚乙烯醇。

[0055] t-butyl 是叔丁基。

[0056] Rpm 是每分钟转数。

[0057] C 是摄氏; μm 是微米; ml 是毫升; g 是克; min 是分钟。

[0058] 测试方法

[0059] 粒度:使用美国加利福尼亚州布利市贝克曼库尔特公司 (Beckman Coulter, Brea, CA) 制造的 Multisizer™ 3 Coulter Counter® 进行测量。

[0060] 实施例

[0061] 实施例 1:在 20 升的反应器中制备 58 微米的 GMA/GlyDMA 多孔颗粒

[0062] 在装有顶挂式搅拌器的 10 升的不锈钢容器中加入 3,213 克去离子水。将反应器加热至 80°C,在 30 分钟内缓慢地加入 32.5 克日本的日本化工制造公司 (Nippon Gohsei, Japan) 生产的 Gohsenol GR-14R PVOH。该 PVOH 溶液在 80°C 的温度下搅拌 1 小时,然后冷却至 30°C。

[0063] 在另一个 30 升的容器中,加入 9,707 克去离子水,然后将容器加热至 55°C,以 100rpm 的转速搅拌。在 1 分钟的时间内缓慢地向容器中加入 48.8 克美国宾夕法尼亚州费城的陶氏化学公司 (The Dow Chemical Company, Philadelphia, PA) 生产的 Methocel™ K100,加热至 80°C,保持 15 分钟。将该容器冷却至 25°C。

[0064] 在另一个 10 升的容器中,加入 2,019 克所述制备的 PVOH 溶液,924.6 克 GMA,616.4 克 GlyDMA,2,457.7 克 DEP,753.3 克 MIBC 和 21.3 克过辛酸叔丁酯,该混合物在 200rpm 的转速下搅拌 10 分钟,形成单体乳液。

[0065] 在装有顶挂式搅拌器和冷凝器的 20 升的不锈钢反应器中,在将转速设定于 85rpm 的条件下,向反应器中加入 9,707 克甲基纤维素溶液和 239.2 克单一尺寸的 14.7 微米的苯乙烯/BA 低聚物品种。该反应器在 1 小时的时间内加热至 40°C,然后使用泵,以 165 毫升/分钟的流速将单体混合物泵抽通过美国北卡罗来纳州威名顿市 IKA 工程有限公司 (IKA

Works, Inc., Wilmington, NC) 制造的 IKA® Magic LAB® 在线乳化器 (设定在 14,600rpm), 输送到反应器。在单体进料加完之后, 管线用 351.2 克 PVOH 溶液冲洗, 冲洗液流入反应器中。温度在 40℃ 保持 6 小时, 然后在 45 分钟时间内加热至 70℃。反应器在 75℃ 的温度保持 1 小时, 然后在 1 小时的时间内加热至 80℃。反应器在 80℃ 保持 12 小时, 然后冷却至 25℃。获得 58 微米的粒度以及 1.09 的 90/10 均一性系数。

[0066] 实施例 2 60 微米的 GMA/GlyDMA 多孔颗粒的制备

[0067] 向装有磁力搅拌器的 600 毫升烧杯内加入 321 克去离子水。将该烧杯加热至 80℃, 在 10 分钟的时间内缓慢地加入 3.25 克 Gohsenol GR-14R PVOH。该 PVOH 溶液在 80℃ 的温度下搅拌 1 小时, 然后冷却至 30℃。

[0068] 在另一个烧杯中, 加入 970 克去离子水, 然后将烧杯加热至 80℃, 使用磁力搅拌器进行搅拌。在 10 分钟的时间内, 向此烧杯中缓慢加入 4.88 克 Methocel K100。该 Methocel 在 80℃ 的温度下搅拌 1 小时, 然后冷却至 25℃。

[0069] 在 1 升的烧杯中加入 201.9 克制备的 PVOH 溶液, 92.46 克 GMA, 61.64 克 EGDMA, 245.7 克 DEP, 753.3 克 MIBC (4-甲基-2-戊醇) 和 2.13 克过辛酸叔丁酯, 该混合物在 400rpm 的转速下搅拌 10 分钟。

[0070] 在装有顶挂式搅拌器和冷凝器的 2 升的玻璃反应器中, 在将转速设定于 100rpm 的条件下, 向反应器中加入 970 克甲基纤维素溶液和 23.9 克单一尺寸的 14.7 微米的苯乙烯/BA 晶种。该反应器在 1 小时的时间内加热至 40℃, 然后使用美国纽约州索塞特市的流体剂量有限公司 (Fluid Metering, Inc., Syosset, NY) 制造的 FMI 泵, 以 33 毫升/分钟的流速将单体混合物泵抽通过 IKA Magic LAB 在线乳化器 (设定在 14,600rpm), 输送到反应器。在单体进料加完之后, 管线用 32.5 克 PVOH 溶液冲洗, 冲洗液流入反应器中。温度在 40℃ 保持 6 小时, 然后在 45 分钟时间内加热至 70℃。反应器在 75℃ 的温度保持 1 小时, 然后在 1 小时的时间内加热至 80℃。反应器在 80℃ 保持 12 小时, 然后冷却至 25℃。获得 59 微米的粒度以及 1.10 的 90/10 均一性系数。

[0071] 实施例 3 30 微米的 GMA/EDGMA 多孔颗粒的制备

[0072] 向装有磁力搅拌器的 600 毫升烧杯内加入 300 克去离子水。将该烧杯加热至 80℃, 在 10 分钟的时间内缓慢地加入 3 克 Gohsenol GR-14R PVOH。该 PVOH 溶液在 80℃ 的温度下搅拌 1 小时, 然后冷却至 30℃。

[0073] 在另一个烧杯中, 加入 75 克去离子水, 然后将烧杯加热至 80℃, 使用磁力搅拌器进行搅拌。在 10 分钟的时间内, 向此烧杯中缓慢加入 6.25 克 Methocel K100。该 Methocel 在 80℃ 的温度下搅拌 1 小时, 然后冷却至 25℃。

[0074] 在 1 升的烧杯中加入 228.2 克制备的 PVOH 溶液, 74.1 克 GMA, 49.4 克 EGDMA, 229.5 克 DEP 和 1.8 克过辛酸叔丁酯, 该混合物在 400rpm 的转速下搅拌 10 分钟。

[0075] 在装有顶挂式搅拌器和冷凝器的 1 升的玻璃反应器中, 在将转速设定于 100rpm 的条件下, 向反应器中加入 198.0 克甲基纤维素溶液和 52.5 克单一尺寸的 10.0 微米的苯乙烯/BA 晶种。该反应器在 1 小时的时间内加热至 40℃, 然后使用 FMI 泵, 以 33 毫升/分钟的流速将单体混合物泵抽通过 IKA Magic LAB 在线乳化器 (设定在 11,000rpm), 输送到反应器。在单体进料加完之后, 管线用 56 克 PVOH 溶液冲洗, 冲洗液流入反应器中。温度在 40℃ 保持 6 小时, 然后在 45 分钟时间内加热至 70℃。反应器在 75℃ 的温度保持 1 小时, 然

后在 1 小时的时间内加热至 80℃。反应器在 80℃保持 12 小时,然后冷却至 25℃。获得 30 微米的粒度以及 1.09 的 90/10 均一性系数。