

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C08F290/06

A61K 7/02



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01103424.6

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1171920C

[22] 申请日 2001.2.9 [21] 申请号 01103424.6

[30] 优先权

[32] 2000. 2. 9 [33] DE [31] 10005942.2

[71] 专利权人 BASF 公司

地址 联邦德国路德维希港

[72] 发明人 M·安格尔 M·戈特舍

K·科尔特

审查员 王 磊

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 庞立志 钟守期

权利要求书 2 页 说明书 20 页

[54] 发明名称 聚乙烯基酯的接枝共聚物及其制备方法和用途

[57] 摘要

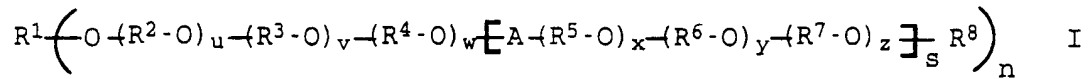
制备聚乙烯基酯接枝共聚物的方法, 该方法是通过使用自由基引发剂体系在 b) 存在下聚合 a) 和 c) 而进行的, 其中使用液态聚亚烷基二醇作为自由基引发剂体系(进料)的溶剂: a) 至少一种脂族 C₁ - C₂₄ - 羧酸的乙烯基酯; b) 在室温为固态且具有通式 I 的聚醚; c) 视需要存在的至少一种其它单体。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 制备聚乙烯基酯接枝共聚物的方法，该方法是通过使用自由基引发剂体系在 b) 存在下使 a) 聚合而进行的：

5 a) 脂族 C₁-C₂₄-羧酸的至少一种乙烯基酯

b) 在室温为固态、平均分子量为 1000-15000、且具有通式 I 的聚醚



通式 I 中各变量彼此独立地具有下列含义：

R¹ 和 R⁸ 各是氢或 C₁-C₆-烷基；

10 R²、R³ 和 R⁴ 各是 -(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-CH₂-CH(CH₃)-或 -CH₂-CHOR¹⁰-CH₂-；

R¹⁰ 是氢或 C₁-C₆-烷基；

n 1；

s 0；

15 u 1-500；

v 0-500；

w 0-500，

其中使用液态聚亚烷基二醇作为自由基引发剂体系的溶剂。

20 2. 权利要求 1 所要求的方法，其中自由基引发剂体系溶液是在贯穿聚合反应时间内连续加入的。

3. 权利要求 1 或 2 所要求的方法，其中使用液态聚乙二醇作为室温下自由基引发剂的溶剂。

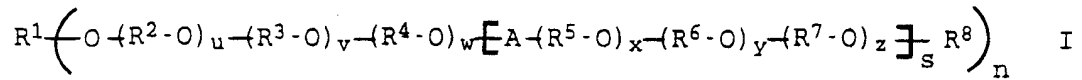
4. 由权利要求 1-3 中任何一项所要求的方法制备的聚合物在药物配剂中作为涂布剂、粘合剂和/或成膜赋形剂的应用。

25 5. 由权利要求 1-3 中任何一项所要求的方法制备的聚合物作为化妆品、卫生保健和/或皮肤病制剂中添加剂的应用。

6. 除常规赋形剂外还包含至少一种由权利要求 1-3 中任何一项所要求的方法制备的聚合物的化妆品、皮肤病、卫生保健或药物配剂。

30 7. 聚乙烯基酯接枝共聚物，该共聚物是通过使用自由基引发剂体系在 b) 存在下使 a) 聚合而得到的：

- a) 脂族 C₁-C₂₄-羧酸的至少一种乙烯基酯
 b) 在室温为固态、平均分子量为 1000-15000、且具有通式 I 的聚醚



5 通式 I 中各变量彼此独立地具有下列含义:

R¹ 和 R⁸ 各是氢或 C₁-C₆-烷基;

R²、R³ 和 R⁴ 各是 -(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-CH₂-CH(CH₃)-或
 -CH₂-CHOR¹⁰-CH₂-;

R¹⁰ 是氢或 C₁-C₆-烷基;

- 10 n 1;
 s 0;
 u 1-500;
 v 0-500;
 w 0-500,

15 其中使用液态聚亚烷基二醇作为自由基引发剂体系的溶剂。

聚乙烯基酯的接枝共聚物及其制备方法和用途

技术领域

- 5 本发明涉及制备水溶性或水分散性含聚醚聚合物的方法及其作为药物配剂中的涂布剂、粘合剂和/或成膜赋形剂或作为化妆品、皮肤病和/或卫生保健制剂中添加剂的应用,并涉及包含这种新聚合物的化妆品、皮肤病、卫生保健和/或药物组合物。

背景技术

- 10 通过环氧乙烷对带有活性氢的聚合物如纤维素、聚酰胺等的作用而制备接枝共聚物是已知的。

U. S. 说明书 2, 602, 079 公开了制备乙烯基酯烷氧化聚合物的方法。但是其中描述的两步法是不方便和危险的,并且由于使用溶剂还是不经济的。

- 15 DE 1 077 430, DE 1 094 457 和 DE 1 081 229 描述了制备聚乙烯基酯接枝共聚物的方法及其作为水溶性包装薄膜和作为化妆品中助剂的应用。

- 20 所引文献从总体上描述了由聚乙二醇和乙烯基酯(及其它共聚单体)制备接枝共聚物的方法。在这些情况中相应的固体聚乙二醇溶解在单体乙烯基酯中(适当时可借助溶剂),并通过加入自由基引发剂而聚合。部分混合物进行部分聚合,随后加入剩余的混合物。

以这种方式进行的方法存在相当多的安全缺陷,例如由于在聚合或进料之前接枝基体、单体和引发剂的混合。

发明内容

- 25 本发明的目的是开发一种同样可用于工业应用的安全方法,其中自由基引发剂的计量性(meterability)良好,即使是在小用量时,并且该方法不具有所述缺点。

我们发现由制备聚乙烯基酯接枝共聚物的方法可实现此目的,该方法是通过使用自由基引发剂体系在 b) 存在下聚合 a) 和 c) 而进行的:

- 30 a) 脂族 C₁-C₂₄-羧酸的至少一种乙烯基酯
b) 在室温为固态且具有通式 I 的聚醚
c) 视需要而存在的至少一种其它单体

其中使用液态聚亚烷基二醇作为自由基引发剂体系的溶剂

聚合可通过常规聚合方法进行。聚合可间歇或优选以进料法 (feed process) 进行。

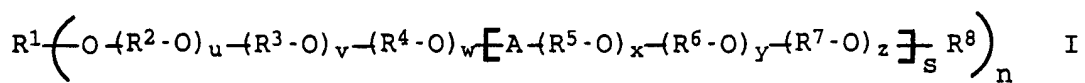
在间歇法中聚合过程可如此：将含聚醚的化合物 b) 溶解在 a) 的至少一种单体和可能的其它共聚单体 c) 中，加入聚合引发剂后，聚合混合物至完全。在进料法中，聚合是半连续进行的：开始时混合部分例如 10% 由含聚醚的化合物 b)、a) 的至少一种单体、可能的其它共聚单体 c) 及引发剂组成的用于聚合的混合物，加热混合物至聚合温度，并在引发聚合后根据聚合进程加入剩余的用于聚合的混合物。聚合物也可通过下列方法获得：将含聚醚的化合物 b) 引入到反应器中并加热到聚合温度，一次全部、分批或者优选与引发剂平行地连续加入 a) 的至少一种单体、优选其它共聚单体 c) 和聚合引发剂，并聚合。

与现有技术相反，将引发剂溶解在液态聚亚烷基二醇中可确保安全的反应控制。新方法的另外优点是引入另外的接枝基体可改进产品性能，不需要其它的即化学上不同的溶剂。

根据本发明制备的接枝共聚物可用作药物配料或化妆品中的涂布剂及粘合剂和/或成膜赋形剂。

用于自由基引发剂的溶剂为在室温为液态的聚亚烷基二醇。其分子量为 88-1000，优选为 100-600。聚乙二醇是特别优选使用的。

在室温为固态的聚醚是指通式 I 的聚醚



其中各变量彼此独立地具有下列含义：

- 25 R^1 氢、 C_1-C_{24} -烷基、 $R^9-C(=O)-$ 、 $R^9-NH-C(=O)-$ 、多元醇残基；
 R^8 氢、 C_1-C_{24} -烷基、 $R^9-C(=O)-$ 、 $R^9-NH-C(=O)-$ ；
 R^2-R^7 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_2-CH_3)-$ 、 $-CH_2-CHOR^{10}-CH_2-$ ；
 R^9 C_1-C_{24} -烷基；
 R^{10} 氢、 C_1-C_{24} -烷基、 $R^9-C(=O)-$ ；
30 A $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-B-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-NH-B-NH-C(=O)-$

O-;

B $-(\text{CH}_2)_t-$ 、亚芳基, 任选可被取代;

n 1-8;

s 0-500;

5 t 1-12;

u 1-5000;

v 0-5000;

w 0-5000;

x 1-5000;

10 y 0-5000;

z 0-5000.

一般用作根据本发明制备的接枝共聚物的接枝基体 b) 为选自基于环氧乙烷、环氧丙烷和环氧丁烷的聚环氧烷和聚甘油的通式 I 的聚醚。根据单体单元的性质, 得到含有下列结构单元的聚合物:

15 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHOR}^7-\text{CH}_2-\text{O}-$;

它们既可以是均聚物也可以是共聚物, 并且共聚物可以具有无规分布或者是所谓的嵌段共聚物形式。

20 根据接枝度, 本发明所用聚合物包括纯接枝共聚物及上述接枝共聚物与式 I 的未接枝聚醚和单体 a) 及视需要存在的其它单体 c) 的均聚物或共聚物的混合物。

25 以烯化氧或甘油为基础制备的聚醚的终端伯羟基基团、及另外的聚甘油的仲 OH 基团既可以未被保护的自由形式存在也可以被 C_1-C_{24} 链长的醇醚化或被 C_1-C_{24} 链长的羧酸酯化、或与异氰酸酯反应得到氨基甲酸酯。

30 对于 R^1 和 R^8-R^{10} 可提到的烷基基团为支化或未支化的 C_1-C_{24} -烷基链, 优选甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基、正丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-

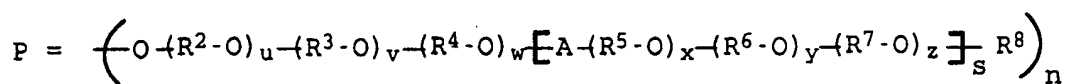
乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、正庚基、2-乙基己基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、正十三烷基、正十四烷基、正十五烷基、正十六烷基、正十七烷基、正十八烷基、正十九烷基或正二十烷基。

上述可提及烷基基团的优选代表为支化或未支化的 C_1-C_{12} ，特别优选 C_1-C_6 -烷基链。

用作接枝基体的聚醚的分子量范围为 1000-500,000，优选为 1000-100,000，特别优选为 1000-20,000，非常特别优选为 1000-15,000。

使用环氧乙烷均聚物或环氧乙烷含量为 40-99 wt% 的共聚物是有利的。因此，在优选使用的环氧乙烷聚合物中环氧乙烷单元的含量为 40-100 mol%。适于作为这些共聚物的共聚单体为环氧丙烷、环氧丁烷和/或环氧异丁烷。适宜的实例为环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物、环氧乙烷和环氧丁烷的共聚物、及环氧乙烷、环氧丙烷和至少一种环氧丁烷的共聚物。在共聚物中环氧乙烷的含量优选为 40-99 mol%，环氧丙烷的含量为 1-60 mol%，而在共聚物中环氧丁烷的含量为 1-30 mol%。除了直链的还可以使用支化均聚物或共聚物作为接枝基体。

而且可以形成这样的聚合物，其中至少一个，优选 1-8 个，特别优选 1-5 个存在于多元醇中的羟基基体可以醚键形式与式 I 中所示的下列聚醚残基 P 相连：



$$n = 1 - 8$$

聚合物中的烯化氧单元可无规分布或以嵌段形式存在。

但是，也可以使用分子量为 1500-25,000 的聚环氧烷和脂族 C_1-C_{12} ，优选 C_1-C_6 -二羧酸或芳族二羧酸如草酸、琥珀酸、己二酸或对苯二甲酸的聚酯作为接枝基体，如 EP-A-0 743 962 所述。

另外可以使用由光气化作用制备的聚环氧烷的聚碳酸酯、或者聚

环氧烷与脂族 C_1-C_{12} -，优选 C_1-C_6 -二异氰酸酯或芳族二异氰酸酯如六亚甲基二异氰酸酯或亚苯基二异氰酸酯的聚氨酯作为接枝基体。

上述聚酯、聚碳酸酯或聚氨酯可包含最多 500，优选最多 100 个聚环氧烷单元，聚环氧烷单元可以由各种烯化氧的均聚物和共聚物组成。

5 优选制备的聚合物是通过使用自由基引发剂体系在 b) 存在下聚合 a) 和 c) 而得到的：

a) 脂族 C_1-C_{24} -羧酸的至少一种乙烯基酯

b) 在室温为固态且具有通式 I 的聚醚

10 c) 视需要存在的另一种单体

其中使用液态聚亚烷基二醇作为自由基引发剂体系的溶剂。

通式 I 中各变量彼此独立地具有下列含义：

R^1 氢、 C_1-C_{24} -烷基、 $R^9-C(=O)-$ 、多元醇残基；

R^8 氢、 C_1-C_{24} -烷基、 $R^9-C(=O)-$ ；

15 R^2-R^7 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_2-CH_3)-$ 、 $-CH_2-CHOR^{10}-CH_2-$ ；

R^9 C_1-C_{24} -烷基；

R^{10} 氢、 C_1-C_{24} -烷基、 $R^9-C(=O)-$ ；

n 1-8；

20 s 0；

u 1-5000；

v 0-5000；

w 0-5000。

25 特别优选制备的聚合物是通过使用自由基引发剂体系在 b) 存在下聚合 a) 和 c) 而得到的：

a) 脂族 C_1-C_{12} -羧酸的至少一种乙烯基酯

b) 在室温为固态且具有通式 I 的平均分子量大于 1000 的聚醚

c) 视需要存在的另一种单体

其中使用液态聚亚烷基二醇作为自由基引发剂体系的溶剂，

30 式 I 中各变量彼此独立地具有下列含义：

R^1 氢、 C_1-C_{12} -烷基、多元醇残基；

R^8 氢、 C_1-C_{12} -烷基；

R^2-R^7 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_2-CH_3)-$ 、 $-CH_2-CHOR^{10}-CH_2-$;

R^{10} 氢、 C_1-C_{12} -烷基;

n 1-5;

5 s 0;

u 2-2000;

v 0-2000;

w 0-2000.

特别优选制备的聚合物为:

10 其中使用自由基引发剂体系,在室温时为固态且具有通式 I 的平均分子量大于 1000、优选为 1000-15,000 的聚醚存在下,使脂族 C_1-C_6 -羧酸的至少一种乙烯基酯、特别是乙酸乙烯酯与视需要存在的另一种单体反应而得到者,其中使用液态聚亚烷基二醇作为自由基引发剂体系的溶剂,其中各变量彼此独立地具有下列含义:

15 R^1 、 R^8 氢、 C_1-C_6 -烷基,特别为氢;

R^2-R^7 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CHOR^{10}-CH_2-$,特别为 $-(CH_2)_2-$;

R^{10} 氢、 C_1-C_6 -烷基;

n 1;

20 s 0;

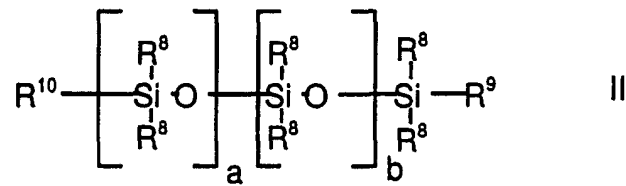
u 5-500;

v 0-500,特别为 0;

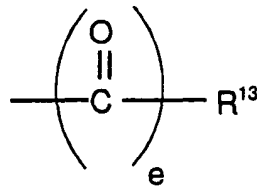
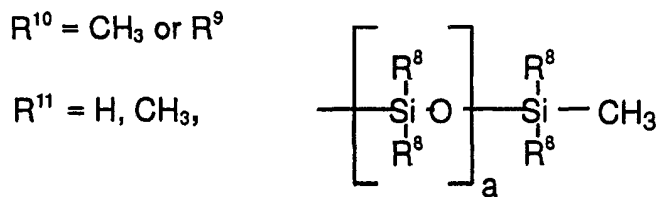
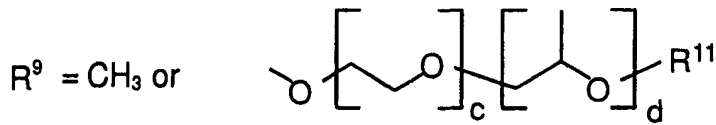
w 0-500,特别为 0.

但是,还可以使用室温时为固态的硅酮衍生物作为聚醚。

25 这种含聚醚的硅酮衍生物的优选代表为包含下列结构单元者:

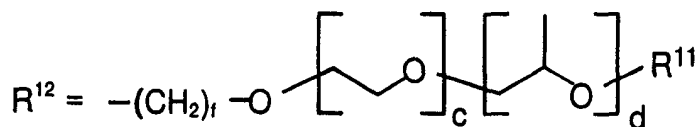


其中：



R^{13} 为含有 1-40 个碳原子并且可包含氨基、羧基或磺酸酯基团的有机基团，或者在 $e=0$ 的情况下也可无机酸的阴离子，

- 5 并且其中 R^8 基团可以相同或不同、且每个可衍生自含有 1-20 个碳原子的脂族烃，含有 3-20 个碳原子的脂环烃，在性质上是芳香的或等同于 R^{12} ，其中：



- 10 条件是基团 R^8 、 R^9 或 R^{10} 中至少一个为符合上述定义的含聚环氧烷的基团，

并且 f 为 1-6 的整数，

a 和 b 为使聚硅酮嵌段的分子量为 300-30,000 的整数，

c 和 d 可为 0-50 的整数, 条件是 c 和 d 的总和大于 0, 并且 e 为 0 或 1.

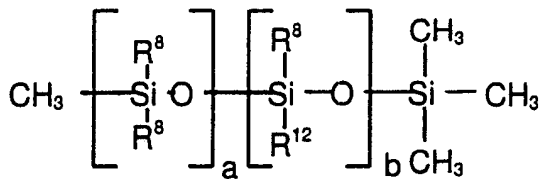
优选的基团 R^9 和 R^{12} 为其中 c+d 的总和为 5-30 者.

R^8 基团优选选自下列基团: 甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、癸基、十二烷基和十八烷基, 环脂族基团, 特别是环己基, 芳族基团, 特别是苯基或萘基, 混合的芳族-脂族基团如苜基或苜基乙基、以及甲苯基和二甲苯基及 R^{12} .

特别适宜的 R^{11} 基团为其中在 $R^{11} = -(CO)_e-R^{13}$ 的情况下, R^{13} 为含有 1-40 个碳原子并且可带有可进一步离子化基团如 NH_2 、 $COOH$ 、 SO_3H 的任意烷基、环烷基或芳基基团的那些.

在 $e=0$ 的情况下优选的无机 R^{13} 基团为磷酸酯和硫酸酯.

特别优选的含聚醚硅酮衍生物为具有下列一般结构者:



还可以使用含聚环氧烷的烯属不饱和单体如聚环氧烷(甲基)丙烯酸酯、聚环氧烷乙烯基醚、聚环氧烷(甲基)丙烯酰胺、聚环氧烷烯丙基酰胺或聚环氧烷乙烯基酰胺的均聚物和共聚物作为聚醚(b)。当然也可以使用这类单体与其它烯属不饱和单体的共聚物.

但是, 聚乙烯亚胺与烯化氧的反应产物也可用作含聚醚化合物 b)。在这种情况下使用的烯化氧优选为环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷及其混合物, 特别优选环氧乙烷。可以使用的聚乙烯亚胺为数均分子量为 300-20,000, 优选 500-10,000, 非常特别优选 500-5000 的聚合物。所用烯化氧与聚乙烯亚胺的重量比为 100:1-0.1:1, 优选为 50:1-0.5:1, 非常特别优选为 20:1-0.5:1.

可提及下列可共聚单体作为在式 I 聚醚存在下进行聚合的组分 a):

脂族饱和或不饱和 C_1-C_{24} -羧酸如甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、异戊酸、己酸、辛酸、癸酸、十一碳烯酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈

酸、棕榈油酸、硬脂酸、油酸、花生酸、山萘酸、二十四酸、蜡酸和蜂花酸的乙烯基酯。

上述 C₁-C₁₂-羧酸的乙烯基酯是优选使用的，特别是 C₁-C₆-羧酸的乙烯基酯，非常特别优选乙酸乙烯酯。

5 当然也可以接枝共聚来自 a) 的各单体的混合物。

乙烯基酯 (a) 也可以与含有一种或多种烯属不饱和可共聚共聚单体 (c) 的混合物使用，在这种情况下这些另外的单体的含量应该严格限制在最多为 50 wt%。0-20 wt% 的含量是优选的。术语烯属不饱和单体是指含有至少一个可自由基聚合的碳-碳双键并且可以被一、二、三或四取代的单体。

可另外使用的优选烯属不饱和共聚单体 (c) 可由下列通式描述：



其中

X 选自基团 -OH, -OM, -OR¹⁶, NH₂, -NHR¹⁶, N(R¹⁶)₂;

15 M 为选自 Na⁺, K⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, Zn⁺⁺, NH₄⁺, 烷基铵、二烷基铵、三烷基铵和四烷基铵的阳离子;

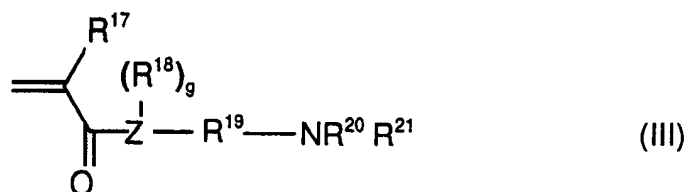
R¹⁶ 基团可以是相同或不同的并且选自 -H、线性或支链 C₁-C₄₀-烷基基团、N,N-二甲氨基乙基、2-羟乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、羟丙基、甲氧基丙基或乙氧基丙基。

20 R¹⁵ 和 R¹⁴ 彼此独立地选自 -H、线性或支链 C₁-C₈-烷基链、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基和 2-乙氧基乙基。

适宜单体 (c) 的代表性而非限制性实例为例如丙烯酸或甲基丙烯酸及其盐、酯和酰胺。盐可衍生自任意无毒金属、铵或取代的铵平衡离子。

25 酯可衍生自线性 C₁-C₄₀-、支链 C₃-C₄₀-或碳环 C₃-C₄₀-醇，衍生自含有 2-约 8 个羟基基团的多元醇如乙二醇、己二醇、甘油和 1,2,6-己三醇，衍生自氨基醇或衍生自醇醚如甲氧基乙醇和乙氧基乙醇、(烷基)聚乙二醇、(烷基)聚丙二醇或乙氧基化脂肪醇，例如与 1-200 个环氧乙烷单元反应的 C₁₂-C₂₄-脂肪醇。

30 同样适宜的为通式 (III) 的和甲基丙烯酸的丙烯酸 N,N-二烷基氨基烷基酯及 N,N-二烷基氨基烷基丙烯酰胺和-甲基丙烯酰胺：



$\text{R}^{17} = \text{H}$ 、含有 1-8 个碳原子的烷基，

$\text{R}^{18} = \text{H}$ 、甲基，

5 $\text{R}^{19} =$ 含有 1-24 个碳原子的亚烷基，任选可被烷基取代，

$\text{R}^{20}, \text{R}^{21} = \text{C}_1\text{-C}_{40}$ -烷基基团，

$\text{Z} = \text{g} = 1$ 时为氮或 $\text{g} = 0$ 时为氧。

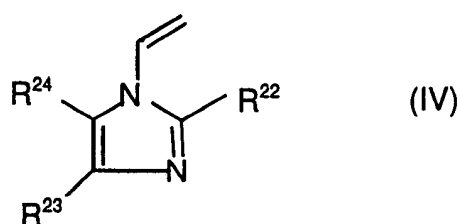
酰胺可以是未取代的、N-烷基或 N-烷基氨基单取代的或 N,N-二
 烷基取代或 N,N-二烷基氨基二取代的，其中烷基或烷基氨基衍生自线
 10 性 $\text{C}_1\text{-C}_{40}$ -、支链 $\text{C}_3\text{-C}_{40}$ -或碳环 $\text{C}_3\text{-C}_{40}$ -单元。烷基氨基基团可被另外
 季铵化。

优选的式 III 的共聚单体为 N,N-二甲基氨基甲基(甲基)丙烯酸
 酯、N,N-二乙基氨基甲基(甲基)丙烯酸酯、N,N-二甲基氨基乙基(甲
 基)丙烯酸酯、N,N-二乙基氨基乙基(甲基)丙烯酸酯、N-[3-(二甲
 15 氨基)丙基]甲基丙烯酰胺和 N-[3-(二甲基氨基)丙基]丙烯酰胺。

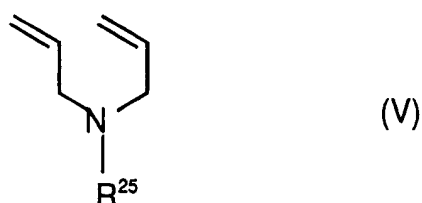
可同样使用的共聚单体(c)为取代的丙烯酸及其盐、酯和酰胺，
 取代基位于处在丙烯酸二或三位置上的碳原子上，并且彼此独立地选
 自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、-CN、COOH，特别优选甲基丙烯酸、乙基丙烯酸和 3-
 20 氰基丙烯酸。这些取代丙烯酸的盐、酯和酰胺可如上述丙烯酸的盐、
 酯和酰胺选择。

其它适宜的共聚单体(c)为线性 $\text{C}_1\text{-C}_{40}$ 、支链 $\text{C}_3\text{-C}_{40}$ 或碳环 $\text{C}_3\text{-C}_{40}$
 羧酸的烯丙基酯，乙烯基或烯丙基卤化物，优选乙烯基氯和烯丙基
 氯，乙烯基醚，优选甲基、乙基、丁基或十二烷基乙烯基醚，乙烯基
 甲酰胺、乙烯基甲基乙酰胺，乙烯基胺，乙烯基内酰胺，优选乙烯基
 25 吡咯烷酮和乙烯基己内酰胺，乙烯基或烯丙基取代的杂环化合物，优
 选乙烯基吡啶、乙烯基噁唑啉和烯丙基吡啶。

同样适宜的为通式 IV 的 N-乙烯基咪唑，其中 $\text{R}^{22}\text{-R}^{24}$ 彼此独立地
 为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基或苯基：



其它适宜的共聚单体(c)为通式(V)的二烯丙基胺



5

$R^{25} = C_1-C_{24}$ -烷基。

另外的适宜共聚单体(c)为偏二氯乙烯；以及含有至少一个碳-碳双键的烃，优选苯乙烯、 α -甲基苯乙烯、叔丁基苯乙烯、丁二烯、异戊二烯、环己二烯、乙烯、丙烯、1-丁烯、2-丁烯、异丁烯、乙烯基
10 甲苯、及这些单体的混合物。

特别适宜的共聚单体(c)为丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、
丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯、丙烯酸正丁酯、丙烯酸异丁
酯、丙烯酸叔丁酯、丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸癸酯、甲基丙烯酸甲
15 酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丙酯、甲基丙烯酸正丁酯、甲基丙
烯酸异丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸 2-乙基己酯、甲基丙
烯酸癸酯、乙基丙烯酸甲酯、乙基丙烯酸乙酯、乙基丙烯酸正丁酯、乙
基丙烯酸异丁酯、乙基丙烯酸叔丁酯、乙基丙烯酸 2-乙基己酯、乙基
丙烯酸癸酯、(甲基)丙烯酸硬脂酯、丙烯酸 2,3-二羟基丙基酯、甲基
丙
20 烯酸 2,3-二羟基丙基酯、丙烯酸 2-羟基乙基酯、丙烯酸羟丙酯、
甲基丙烯酸 2-羟基乙基酯、乙基丙烯酸 2-羟基乙基酯、丙烯酸 2-甲
氧基乙基酯、甲基丙烯酸 2-甲氧基乙基酯、乙基丙烯酸 2-甲氧基乙
基酯、甲基丙烯酸 2-乙氧基乙基酯、乙基丙烯酸 2-乙氧基乙基酯、
甲基丙烯酸羟丙酯、单丙烯酸甘油酯、单甲基丙烯酸甘油酯、聚亚烷
基二醇(甲基)丙烯酸酯、不饱和磺酸如丙烯酰氨基丙磺酸；

丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、乙基丙烯酰胺、N-甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N-乙基丙烯酰胺、N-异丙基丙烯酰胺、N-丁基丙烯酰胺、N-叔丁基丙烯酰胺、N-辛基丙烯酰胺、N-叔辛基丙烯酰胺、N-十八烷基丙烯酰胺、N-苯基丙烯酰胺、N-甲基甲基丙烯酰胺、N-乙基

5 甲基丙烯酰胺、N-十二烷基甲基丙烯酰胺、1-乙烷基咪唑、1-乙烷基-2-甲基乙烷基咪唑、(甲基)丙烯酸 N,N-二甲氨基甲基酯、(甲基)丙烯酸 N,N-二乙氨基甲基酯、(甲基)丙烯酸 N,N-二甲氨基乙基酯、(甲基)丙烯酸 N,N-二乙氨基乙基酯、(甲基)丙烯酸 N,N-二甲氨基丁基酯、(甲基)丙烯酸 N,N-二乙氨基丁基酯、(甲基)丙烯酸 N,N-二甲氨基己基酯、(甲基)丙烯酸 N,N-二甲氨基辛基酯、(甲基)丙烯酸 N,N-二甲氨基十二烷基酯、N-[3-(二甲氨基)丙基]甲基丙烯酰胺、N-[3-(二甲氨基)丙基]丙烯酰胺、N-[3-(二甲氨基)丁基]甲基丙烯酰胺、N-[8-(二甲氨基)辛基]甲基丙烯酰胺、N-[12-(二甲氨基)十二烷基]甲基丙烯酰胺、N-[3-(二乙氨基)丙基]甲基丙烯酰胺、N-[3-(二乙氨基)丙基]丙烯酰胺；

15

马来酸、富马酸、马来酸酐及其单酯、巴豆酸、衣糠酸、二烯丙基二甲基氯化铵、乙烯基醚(例如：甲基、乙基、丁基或十二烷基乙烯基醚)、乙烯基甲酰胺、乙烯基甲基乙酰胺、乙烯基胺；甲基乙烯基酮、马来酰亚胺、乙烯基吡啶、乙烯基咪唑、乙烯基咪唑、苯乙烯、

20 苯乙烯磺酸酯、烯丙基醇、及其混合物。

其中特别优选丙烯酸、甲基丙烯酸、马来酸、富马酸、巴豆酸、马来酸酐及其单酯、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸正丁酯、甲基丙烯酸正丁酯、丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯、丙烯酸异丁酯、甲基丙烯酸异丁酯、丙烯酸 2-乙基己酯、丙烯酸硬脂酯、甲基丙烯酸硬脂酯、N-叔丁基丙烯酰胺、N-辛基丙烯酰胺、2-羟乙基丙烯酸酯、丙烯酸羟丙酯、甲基丙烯酸 2-羟乙基酯、甲基丙烯酸羟丙酯、(甲基)丙烯酸亚烷基二醇酯、苯乙烯、

25 不饱和磺酸如丙烯酰氨基丙磺酸、乙烯基吡咯烷酮、乙烯基己内酰胺、乙烯基醚(例如：甲基、乙基、丁基或十二烷基乙烯基醚)、乙烯基甲酰胺、乙烯基甲基乙酰胺、乙烯基胺、1-乙烷基咪唑、1-乙烷基-2-甲基乙烷基咪唑、甲基丙烯酸 N,N-二甲氨基甲基酯和 N-[3-(二甲氨基)丙基]甲基丙烯酰胺；3-甲基-1-乙烷基咪唑氯化物、3-甲基-1-

30

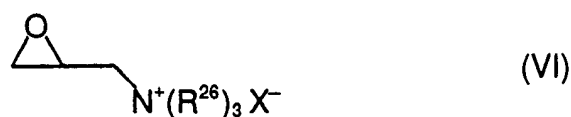
乙烯基咪唑硫酸甲酯、甲基丙烯酸 N,N-二甲氨基乙基酯、被氯甲烷、硫酸甲酯或硫酸二乙酯季铵化的 N-[3-(二甲氨基)丙基]甲基丙烯酰胺。

带有一个碱性氮原子的单体还可以下列方式被季铵化：

- 5 适于季铵化的胺为例如烷基基团中含有 1-24 个碳原子的烷基卤化物，例如氯甲烷、溴甲烷、碘甲烷、氯乙烷、溴乙烷、氯丙烷、氯己烷、氯十二烷、月桂基氯和苜基卤化物，特别是苜基氯和苜基溴。另外适宜的季铵化试剂为硫酸二烷基酯，特别是硫酸二甲酯或硫酸二乙酯。碱性胺的季铵化也可用烯化氧如环氧乙烷或环氧丙烷在酸存在
- 10 下进行。优选的季铵化试剂为：氯甲烷、硫酸二甲酯或硫酸二乙酯。

季铵化反应可在聚合之前或聚合之后进行。

另外，可以使用不饱和酸如丙烯酸或甲基丙烯酸与通式 (VI) 的季铵化的环氧氯丙烷的反应产物 ($R^{26} = C_1-C_{40}$ -烷基)。



15

其实例为例如：

(甲基)丙烯酰氧基羟基丙基三甲基氯化铵和(甲基)丙烯酰氧基羟基丙基三乙基氯化铵。

- 20 碱性单体也可通过用无机酸如硫酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸或硝酸或者用有机酸如甲酸、乙酸、乳酸或柠檬酸中和而被阳离子化。

除了上述共聚单体，还可以使用所谓的大分子单体如带有一个或多个可自由基聚合基团的含硅大分子单体、或在例如 EP 408 311 中所述的烷基噁唑啉大分子单体作为共聚单体 (c)。

- 25 还可以在具有交联作用或对分子量具有调节作用的化合物中使用例如 EP 558423 中所述的含氟单体，可联合使用或单独使用。

可以使用的调节剂是技术人员已知的常规化合物，例如硫化合物 (例如：巯基乙醇、2-乙基己基巯基乙酸、巯基乙酸或十二烷基硫醇)、和三溴氯甲烷或其它对所得聚合物分子量具有调节作用的化合物。

适当时还可以使用含硫羟的硅酮化合物。

优选使用不含硅酮的调节剂。

可以使用的交联单体为带有至少两个烯属双键的化合物，例如烯属不饱和羧酸如丙烯酸或甲基丙烯酸与多元醇的酯、至少双羟基醇的醚如乙烯基醚或烯丙基醚。同样适宜的为带有至少两个双键的直链或支链、线性或环状的脂族或芳族烃，在脂族烃的情况下双键不能是共轭的。同样适宜的为丙烯酸和甲基丙烯酸的酰胺及至少双官能团胺的N-烯丙基胺，例如1,2-二氨基乙烷、1,3-二氨基丙烷。同样适宜的为三烯丙基胺或相应的铵盐、脲衍生物的N-乙烯基化合物、至少双官能团酰胺、氰脲酸酯或氨基甲酸酯。其它适宜的交联剂为二乙烯基二噁烷、四烯丙基硅烷或四乙烯基硅烷。

特别优选的交联剂实例为亚甲基双丙烯酰胺、三烯丙基胺和三烯丙基铵盐、二乙烯基咪唑、N,N'-二乙烯基亚乙基脲、多元醇与丙烯酸或甲基丙烯酸反应产物、聚环氧烷或已与环氧乙烷和/或环氧丙烷和/或环氧氯丙烷反应的多元醇的甲基丙烯酸酯和丙烯酸酯。

其它适宜者为无机化合物如硼酸或硼酸盐，例如偏硼酸钠、硼砂(四硼酸二钠)，及多电荷阳离子盐，例如铜(II)盐如乙酸铜(II)或锌、铝、钛盐。

硼酸和硼酸盐如偏硼酸钠或四硼酸二钠优选适于后继的交联。在这种情况下，可以将硼酸或硼酸盐，优选以盐溶液加入到新聚合物的溶液中。优选将硼酸或硼酸盐加入到聚合物的水溶液中。

可在制备聚合物溶液后立即将硼酸或硼酸盐加入。但是，也可以将硼酸或硼酸盐随后加入到含有新聚合物的化妆品配制剂中或在生产化妆品配制剂的过程中加入。以新聚合物为基准，硼酸或硼酸盐的含量为0-15 wt%，优选为0-10 wt%特别优选为0-5 wt%。

适当时其它聚合物如聚酰胺、聚氨酯、聚酯、烯属不饱和单体的均聚物和共聚物也可以存在于制备新聚合物的聚合过程中。这些聚合物有些也用于化妆品，其实例为以下列注册商标已知的聚合物：Amerhold™，Ultrahold™，Ultrahold Strong™，Luviflex™ VBM，Luvimer™，Acronal™，Acudyne™，Stepanhold™，Lovocryl™，Versatyl™，Amphomer™或Eastma AQ™。

如果新共聚单体(c)包含可电离基团，则它们可以在聚合前或后

用酸或碱进行部分或全部中和，以便以例如这种方式将在水中的溶解性和分散性调节至所要求的程度。

可用于中和带有酸性基团单体的试剂为例如无机碱如碳酸钠、碱金属氢氧化物和氨、有机碱如氨基醇，特别是 2-氨基-2-甲基-1-丙醇、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三异丙醇胺、三(2-羟基-1-丙基)胺、2-氨基-2-甲基 1,3-丙二醇、2-氨基-2-羟甲基 1,3-丙二醇、以及二胺如赖氨酸。

聚合物的 K 值应该为 10-300，优选为 15-150，特别优选为 15-100，非常特别优选为 20-80。每种情况下所要求的 K 值可以本身已知的方式由起始原料的组成调节。根据 K 值的范围，K 值可由 Fikentscher, Cellulosechemie, 13 卷, 58-64 页和 71-74 页 (1932) 的方法在 N-甲基吡咯烷酮或其它溶剂中于 25℃ 下和聚合物浓度为 0.1-5 wt% 时测定。在交联的例如不溶聚合物的情况下叙述 K 值是无意义的。

用作接枝基体的聚醚与所用乙烯基酯的用量比为 1:0.5-1:50，优选为 1:1.5-1:35，特别优选为 1:2-1:30。

适宜且优选的聚合引发剂为有机过氧化物如过氧化二乙酰、过氧化二苯甲酰、过氧化琥珀酰、二叔丁基过氧化物、过苯甲酸叔丁酯、过新戊酸叔丁酯、过辛酸叔丁酯、过马来酸叔丁酯、枯烯氢过氧化物、过二碳酸二异丙酯、双(邻甲苯基)过氧化物、过氧化二癸酰、过氧化二辛酰、过氧化二月桂酰、过异丁酸叔丁酯、过乙酸叔丁酯、二叔戊基过氧化物、叔丁基氢过氧化物及所述引发剂的混合物、氧化还原引发剂和偶氮引发剂(例如偶氮二异丁腈、偶氮二(2-咪基丙烷)二盐酸盐或 2,2'-偶氮二(2-甲基丁腈))。

以所用单体为基准所用引发剂或引发剂混合物的量为 0.01-10 wt%，优选为 0.1-5 wt%。

聚合发生在 40-200℃，优选 50-140℃，特别优选 60-110℃。通常在大气压下进行但也可在减压或高压下进行，优选为 1-10 巴。

为了提高本发明所用聚合物的亲水性，酯基团可在聚合后被水解或部分水解。水解以本身已知的方式通过在 10-80℃，优选 20-70℃ 加入甲醇钠或氢氧化钾溶液而进行。水解度依赖于所用碱的量、水解温度和水解时间。

因此聚乙烯基酯基团的水解度可以为 0-100%。优选为 20-100%，特别优选为 40-100%，尤其为 65-100% 且非常特别优选为 80-100%。

所得水性聚合物分散液或溶液的固含量一般为 10-70 wt%，优选为 15-65 wt%，特别优选为 20-60 wt%。

根据本发明所用聚合物的水解度和浓度得到水性分散液或溶液。

聚合物分散液或溶液可以通过各种干燥方法如喷雾干燥、流化喷雾干燥、鼓式干燥或冷冻干燥法转化为粉末形式。水性分散液或溶液可通过将以这种方式获得的干燥聚合物粉末重新分散在水中而重新制备。转化成粉末形式的优点是提高了储存性、运输更容易并且受微生物进攻的倾向减小。

新型水溶性或水分散性含聚环氧烷或聚甘油的聚合物特别适合作为药物配剂的胃溶性或胃分散性成膜剂或粘合剂、润湿赋形剂和/或增溶剂以及作为化妆品、皮肤病或卫生保健制剂的添加剂。

本发明进一步涉及包含该新型聚合物的化妆品、皮肤病、卫生保健和/或药物组合物。

下列实施例旨在更详细地说明该新制备方法：

实施例 1

预进料 500 g Pluriol E 6000

进料 1 900 g 乙酸乙烯酯

进料 2 8.5 g 过辛酸叔丁酯

100 g Pluriol E 600

设备

带有锚式搅拌器、2 个可控进料容器、氮夹套管、1 个内置式温度计(底部)、外部温度计(外浴温度测量)及控制过程温度的控制体系的 6 l JUVO 容器。

步骤

用 9 巴氮气将预进料加压 3 次。在 1 巴氮气下以 60 rpm 搅拌预进料并加热至内温为 88℃。预进料达到 88℃后，在 5 小时内分别加入进料 1 和进料 2。料加完后在 88℃聚合 3 小时。

然后缓慢加入约 2500 g 去离子水。随后在实验期间通过剧烈引

入氮气(“吹扫”)将约 400 ml 容器内物料,特别是水及适当时单体乙酸乙烯酯除去。

固含量 41.6%

K值 17.8 (以去离子水中浓度为 1% 的溶液测定)

5 实施例 2

预进料 51.0 g Pluriol E 6000

进料 1 340.0 g 乙酸乙烯酯

进料 2 1.36 g 过辛酸叔丁酯

9.0 g Pluriol E 600

10 进料 3 400 g 甲醇

进料 4 4.08 g 氢氧化钠

36.72 g 甲醇

进料 5 6.66 g 柠檬酸

659.2 g 去离子水

15 固含量 19.8%

K值 71.1 (以 N-甲基吡咯烷酮中浓度为 1% 的溶液测定)

设备

20 带有锚式搅拌器、回流冷凝管、2 个可控进料容器、氮夹套、2 个内置式温度计(顶部和底部)、外部温度计及控制过程温度的控制体系的 2 l Pilot 搅拌设备。

步骤

25 在温和的氮气流下以 150 rpm 搅拌预进料并加热至外温为 90℃。聚乙二醇完全熔融后,分别加入 10 wt% 的进料 1 和进料 2 并使实验进行部分聚合 30 分钟。随后在 3.5 小时内分别加入剩余的进料 1 和进料 2。加完料后聚合 3 小时。

30 然后将混合物冷却至 60℃,搅拌下加入进料 3。当实验设备冷却到 30℃ 以下后,搅拌下加入进料 4。约 3-10 分钟后,进行水解直至产物变成固态(必要的话关闭搅拌器)。加入进料 4 约 30 分钟后,加入进料 5 并将实验设备加热至外温为 85℃。加热期间再次打开搅拌器。产物完全溶解后,通过蒸汽蒸馏除去甲醇(及所产生的乙酸甲酯)。

Pluriol E 6000 薄片形式的(平均)分子量为 6000 的聚乙二醇

Pluriol E 600 室温下为液态的(平均)分子量为 600 的聚乙二醇

实施例 3

普萘洛尔盐酸涂膜片剂(肠溶衣)的制备

- 5 通过在卧式转鼓涂布机(Accela-Cota 24", 来自 Manesty)中喷涂下列组合物来将含有 40 mg 普萘洛尔盐酸(来自 Knoll AG)、195.0 mg Ludipress[®] (来自 BASF Aktiengesellschaft)、12.50 mg Kollidon[®] VA 64(来自 BASF AG)和 2.50 mg 硬脂酸镁的 9 mm 双面凸片芯涂膜:

10

来自实施例 2 的接枝共聚物 PEG 6000/VAc	10.0 wt%
Sicovit [®] 红(来自 BASF Aktiengesellschaft)	1.5 wt%
二氧化钛 BN 56 (来自 Kronos)	3.0 wt%
滑石粉(来自 Riedel de Haen)	4.5 wt%
水	81.0 wt%

- 15 为了制备喷雾分散体, 将接枝共聚物溶解在水中, 并在加入 Sicovit[®]红、二氧化钛和滑石粉后, 在金刚砂盘式磨中均匀化。在进气温度 60℃ 下用 1.0 mm 宽喷嘴以 30 g/min 的喷涂速率和 1.5 巴喷涂压力将 1260 g(包括以防喷涂损失而过量的 10%)施涂在 5000 g 芯上。喷涂后在 60℃ 干燥 5 分钟。

得到具有下列性能的非常光滑、有光泽的涂布了红膜的药片:

外观: 非常光滑表面

崩解(模拟胃液): 5 min. 11 s.

- 20 崩解时间差(涂膜片-芯): 42 s.

硬度: 94 N

硬度差(涂膜片-芯): 25 N

对比例

- 25 与实施例 3 类似, 使用 Pharmacoat[®] 606(羟丙基甲基纤维素, 来自 Shin-etsu)替代接枝共聚物, 并按制造商的说明建议加入 1.0 wt % 的聚乙二醇 6000 (Lutrol[®] 6000, BASF Aktiengesellschaft).

得到下列片剂性能:

外观: 稍粗糙表面, 模糊印痕

崩解(模拟胃液): 11 min. 12 s.

崩解时间差(涂膜片-芯): 6 min. 43 s.

硬度: 87 N

5 硬度差(涂膜片-芯): 18 N

实施例 4

作为格列本脲片中粘合剂的应用

将 890 g 磷酸氢钙(来自 Rhone Poulenc)和 30 g 格列本脲(来自
Arzneimittelwerk Dresden)经 0.8 mm 筛网过筛并在 Turbula 混炼
10 机(来自 Bachofen)中混合 5 分钟。在 Stephan 混炼机(来自 Stephan)
中搅拌下用 119 g 25 wt% 的 PEG 6000/VAc 接枝共聚物(实施例 2 所
制备)的水性制剂缓慢润湿该粉末混合物。为进行完全润湿随后加入
粘合剂制剂在 800 rpm 下再搅拌 2 分钟。然后将润湿的组合物过 0.8
mm 筛网并在 25℃ 的盘中干燥 20 h。随后加入 45 g Kollidon[®] CL
15 (来自 BASF)和 5 g 硬脂酸镁(来自 Bärlocher)也在 Turbula 混炼机
中最后混合 5 分钟。然后在 Korsch PH 106 旋转式压机(来自 Korsch)
中于 10 kN 和 18 kN 压力下压制该片剂混合物得到直径为 12 mm 总重
量为 500 mg 的双平面斜面药片。

性能:	10 kN 压力	18 kN 压力
硬度:	29 N	55 N
易碎性:	0.6 %	0 %
崩解:	31 s.	41 s.

20

对比例

与实施例 4 类似进行制备但使用羟丙基甲基纤维素
(Pharmacoat[®] 603, 来自 Shin-etsu)作为粘合剂, 由于粘度原因必
须将溶液中粘合剂浓度降低到 20 wt%。

性能:	10 kN 压力	18 kN 压力
硬度:	16 N	40 N
易碎性:	8.0 %	0.6 %
崩解:	35 s.	58 s.

实施例 5

作为生产超音速凝胶赋形剂的应用

在 50℃ 将 5 g 对羟基苯甲酸甲酯溶解在 724 g 软化水中。随后搅拌下引入 6 g 聚丙烯酸 (Carbopol[®] 940, 来自 Goodrich) 和 15 g PEG 6000/VAc 接枝共聚物 (实施例 2)。然后加入 200 g 软化水和 50 g 浓度为 4% 的氢氧化钠水溶液, 搅拌 15 分钟, 注意不要引入空气。这样生产出具有非常舒适皮肤感觉和良好接触性能的凝胶。

实施例 6

10 作为消毒喷雾剂中成膜剂的应用

将 150 g PEG 6000/VAc 接枝共聚物 (实施例 2) 溶解在 375 g 软化水中, 并加入 375 g 乙醇。然后搅拌下将 100 g 聚乙烯基吡咯烷酮/碘 (PVP-Jod 30/06, BASF Aktiengesellschaft) 溶解在该聚合物溶液中, 并用该制剂装满泵喷瓶。消毒喷雾剂在皮肤上显示了非常好的成膜性并且在应力条件 (52℃ 7 天) 下储存后碘不损失。