



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105209024 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 30

(21) 申请号 201480027396. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 05. 13

*A61K 9/50*(2006. 01)

(30) 优先权数据

*B01J 13/22*(2006. 01)

61/824, 412 2013. 05. 17 US

*C08J 3/12*(2006. 01)

61/990, 348 2014. 05. 08 US

*C08J 9/28*(2006. 01)

*C08J 9/34*(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 11. 13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/037799 2014. 05. 13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/186336 EN 2014. 11. 20

(71) 申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 H·萨霍亚尼 M·M·卡鲁索戴利

L·E·海因曾 I·A·埃尔赫多科

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈长会 吕小羽

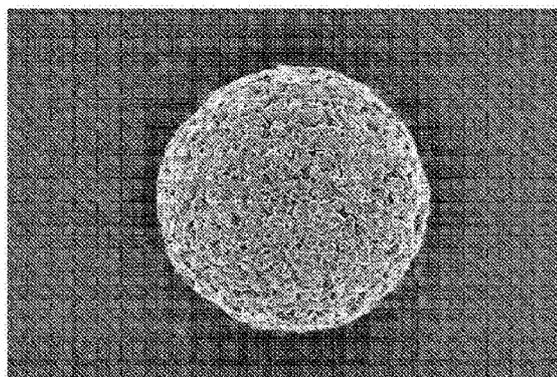
权利要求书3页 说明书40页 附图3页

(54) 发明名称

生物活性剂从聚合物复合颗粒的释放

(57) 摘要

本发明提供了聚合物复合颗粒,其可用于储存和递送各种生物活性剂。所述聚合物复合颗粒包含多孔聚合物芯和围绕该多孔聚合物芯的涂层。所述多孔聚合物复合颗粒通常还包括生物活性剂,该生物活性剂定位于多孔聚合物芯内但未共价键合到该多孔聚合物芯。所述生物活性剂可通过穿过涂层扩散出多孔聚合物芯而从聚合物复合颗粒释放。



50um

1. 一种聚合物复合颗粒, 包含

a) 多孔聚合物芯颗粒, 所述多孔聚合物芯颗粒包含反应混合物的聚合产物, 所述反应混合物包含:

i) 第一相, 所述第一相包含:

1) 水和溶解于所述水中的多糖; 或

2) 表面活性剂和式 (I) 的化合物

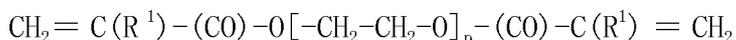


(I)

其中 n 为等于至少 1 的整数, 或它们的混合物; 和

ii) 第二相, 所述第二相分散于所述第一相中, 其中所述第一相的体积大于所述第二相的体积, 并且其中所述第二相包含

1) 第一单体组合物, 所述第一单体组合物包含式 (II) 的单体



(II)

其中

p 是等于至少 1 的整数;

R<sup>1</sup> 是氢或烷基; 和

2) 具有至少 500 克 / 摩尔的重均分子量的聚(丙二醇),

其中将所述聚(丙二醇)从所述聚合产物去除以提供所述多孔聚合物芯;

b) 定位在所述多孔聚合物芯内的生物活性剂, 其中所述生物活性剂未共价键合至所述多孔聚合物芯; 和

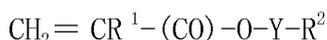
c) 围绕所述多孔聚合物芯颗粒的涂层, 其中所述涂层包含热塑性聚合物、蜡、或它们的混合物。

2. 根据权利要求 1 所述的聚合物复合颗粒, 其中所述聚合物复合颗粒具有芯-壳构型, 其中所述芯是所述多孔聚合物芯颗粒, 并且所述壳是所述涂层。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的聚合物复合颗粒, 其中所述第一相包含水和基于所述第一相的总重量计 10 重量%至 30 重量%的多糖。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的聚合物复合颗粒, 其中所述第一相包含所述式 (I) 的化合物和非离子表面活性剂。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中所述单体组合物包含式 (III) 的第二单体



(III)

其中

R<sup>1</sup> 是氢或甲基;

Y 是单键、亚烷基、氧化亚烷基或聚(氧化亚烷基); 并且

R<sup>2</sup> 是碳环基团或杂环基团。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中所述单体组合物包含式 (VII) 的第二单体或其盐



(VII)

其中

R<sup>1</sup>是氢或甲基 ; 并且R<sup>6</sup>是亚烷基。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中所述生物活性剂包括除草剂、杀昆虫剂、杀真菌剂、或它们的混合物。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中所述涂层包含有机硅系热塑性聚合物、(甲基)丙烯酸酯系热塑性聚合物、烯烃系热塑性聚合物、苯乙烯系热塑性聚合物、或苯氧基系树脂。

9. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中所述涂层包含动物蜡、植物蜡、石油蜡、氢化植物油、或聚乙烯。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中所述聚合物复合颗粒包含 20 重量%至 90 重量%的多孔聚合物芯颗粒、0.1 重量%至 40 重量%的生物活性剂、和 10 重量%至 80 重量%的涂层。

11. 一种递送生物活性剂的方法, 所述方法包括:

提供聚合物复合颗粒, 所述聚合物复合颗粒包含

a) 多孔聚合物芯颗粒, 所述多孔聚合物芯颗粒包含反应混合物的聚合产物, 所述反应混合物包含:

i) 第一相, 所述第一相包含:

1) 水和溶解于所述水中的多糖 ; 或

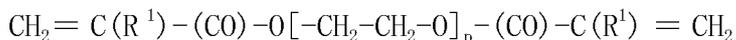
2) 表面活性剂和式 (I) 的化合物



(I)

ii) 分散于所述第一相中的第二相, 其中所述第一相的体积大于所述第二相的体积, 并且其中所述第二相包含

1) 第一单体组合物, 所述第一单体组合物包含式 (II) 的单体



(II)

其中

p 是等于至少 1 的整数 ;

R<sup>1</sup>是氢或烷基 ; 和

2) 具有至少 500 克 / 摩尔的重均分子量的聚(丙二醇),

其中将所述聚(丙二醇)从所述聚合产物去除以提供所述多孔聚合物芯 ;

b) 定位在所述多孔聚合物芯内的生物活性剂, 其中所述生物活性剂未共价键合至所述多孔聚合物芯 ; 和

c) 围绕所述多孔聚合物芯颗粒的涂层, 其中所述涂层包含热塑性聚合物、蜡、或它们的混合物 ; 以及

通过穿过所述涂层扩散而从所述聚合物复合颗粒释放所述生物活性剂。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述第一相包含水和基于所述第一相的总重量计 10 重量%至 30 重量%的多糖。

13. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述第一相包含所述式 (I) 的化合物和非离子表面活性剂。

14. 根据权利要求 11 至 13 中任一项所述的方法,其中提供所述聚合物复合颗粒包括形成所述多孔聚合物芯颗粒;

将所述生物活性剂定位在所述多孔聚合物芯颗粒内以形成装载的聚合物颗粒;以及围绕所述装载的聚合物颗粒沉积所述涂层。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中沉积所述涂层包括制备涂料溶液或涂料分散体;

将所述装载的聚合物颗粒与所述涂料溶液或涂料分散体混合以形成浆液;以及干燥所述浆液,其中干燥包括喷雾干燥或流化床干燥。

## 生物活性剂从聚合物复合颗粒的释放

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2014 年 5 月 8 日提交的美国临时专利申请号 61/990348 以及 2013 年 5 月 17 日提交的美国临时专利申请号 61/824412 的优先权,这些申请的公开内容全文以引用方式并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明提供了聚合物复合颗粒,这些聚合物复合颗粒可用于储存和递送各种生物活性剂。

### 背景技术

[0004] 用于递送生物活性剂的方法受到人们的极大关注。已经开发出用于储存和递送各种活性剂的各种颗粒。如例如在专利申请公布 WO 2006/135519 A1(Finnie 等人)中所述,一些颗粒是无机的。其它颗粒具有聚合物壳,该聚合物壳围绕可填充有活性剂的中空芯。此类颗粒例如在美国专利申请公布 2010/0104647 A1(Ting) 和美国专利申请公布 2011/0123456(Pandidt 等人)中有所描述。另外其它颗粒为当放置为与活性剂接触时溶胀的水凝胶。此类水凝胶在例如 WO 2007/146722(Wright 等人)中有所描述。

### 发明内容

[0005] 本发明提供了聚合物复合颗粒,这些聚合物复合颗粒可用于储存和递送各种生物活性剂。聚合物复合颗粒包含多孔聚合物芯和围绕多孔聚合物芯的涂层。多孔聚合物复合颗粒常常还包括生物活性剂,该生物活性剂定位于多孔聚合物芯内但未共价键合到多孔聚合物芯。生物活性剂可通过穿过涂层扩散出多孔聚合物芯,从聚合物复合颗粒释放。

[0006] 在第一方面,提供一种聚合物复合颗粒,该颗粒包括 a) 多孔聚合物芯, b) 定位于多孔聚合物芯内的生物活性剂,其中生物活性剂未共价键合到多孔聚合物芯,和 c) 围绕多孔聚合物芯的涂层,其中涂层包含热塑性聚合物、蜡或其混合物。多孔聚合物芯包含反应混合物的聚合产物,该反应混合物包括 i) 第一相和 ii) 分散于第一相中的第二相,其中第一相的体积大于第二相的体积。第一相包括 1) 水和溶解于水中的多糖,或 2) 表面活性剂和式 (I) 的化合物

[0007]  $\text{HO}(-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$

[0008] (I)

[0009] 其中变量 n 是等于至少 1 的整数。第二相包括 1) 包含式 (II) 的第一单体的单体组合物

[0010]  $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{R}^1) - (\text{CO}) - \text{O}[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_p - (\text{CO}) - \text{C}(\text{R}^1) = \text{CH}_2$

[0011] (II)

[0012] 其中 p 是等于至少 1 的整数并且 R<sup>1</sup>是氢或烷基,和 2) 聚(丙二醇),其具有至少 500 克 / 摩尔的重均分子量,其中将聚(丙二醇)从聚合产物移除以提供多孔聚合物芯。

[0013] 在第二方面,提供了一种递送生物活性的方法。该方法包括提供一种如上所述的聚合物复合颗粒,该颗粒包括 a) 多孔聚合物芯, b) 定位于多孔聚合物芯内的生物活性剂,其中生物活性剂未共价键合到多孔聚合物芯,和 c) 围绕多孔聚合物芯的涂层,其中涂层包含热塑性聚合物、蜡或其混合物。该方法还包括通过穿过涂层扩散而从聚合物复合颗粒释放生物活性剂。

#### 附图说明

[0014] 图 1A、1B 和 1C 是在制备例 1 中制备的多孔聚合物芯颗粒的扫描电子显微图。三张扫描电子显微图的放大率不同。

[0015] 图 2 是在实例 2B 中制备的多孔聚合物复合颗粒的扫描电子显微图。

[0016] 图 3 是在实例 4 中制备的多孔聚合物复合颗粒的扫描电子显微图。

#### 具体实施方式

[0017] 本发明提供了聚合物复合颗粒,这些聚合物复合颗粒可用于储存和递送各种生物活性剂。聚合物复合颗粒包含聚合物芯和围绕聚合物芯的涂层。聚合物复合颗粒的聚合物芯是多孔的。即,聚合物芯内存在空隙或自由体积。聚合物芯通常在其外表面和 / 或槽上具有进入内部区域的孔。在至少一些实施例中,聚合物芯是中空的。术语“多孔聚合物芯”、“多孔聚合物芯颗粒”、“聚合物芯”和“聚合物芯颗粒”互换使用。因为聚合物复合颗粒包含多孔聚合物芯,所以可将聚合物复合颗粒自身认为是多孔的。术语“多孔聚合物复合颗粒”、“聚合物复合颗粒”和“复合颗粒”互换使用。

[0018] 包含生物活性剂(即,定位或装载于多孔聚合物芯颗粒内的生物活性剂)的多孔聚合物芯颗粒,可互换地被称为“装载颗粒”、“装载的芯颗粒”、“装载的聚合物芯颗粒”和“装载的多孔聚合物芯颗粒”。生物活性剂未在装载的聚合物芯颗粒中共价键合到聚合物芯颗粒。在合适的条件下,生物活性剂可从装载的聚合物芯颗粒释放(即,递送)并且形成聚合物复合颗粒。

[0019] 如本文所用,互换使用术语“聚合物”和“聚合物的”以及“聚合物材料”以指均聚物、共聚物、三元共聚物等。

[0020] 如本文所用,术语“和 / 或”是指一者或两者。例如,表达热塑性聚合物和 / 或蜡是指仅热塑性聚合物、仅蜡或热塑性聚合物和蜡两者。

[0021] 围绕多孔聚合物颗粒的涂层包含热塑性塑料、蜡或其混合物。热塑性聚合物和蜡当暴露于热时均会变软,并且当冷却至室温时均恢复到其原有的形式。术语“热塑性”通常用于合成聚合物材料,但也可包括分子量大于大多数天然存在的蜡的天然存在的聚合物材料。如本文所用,术语“蜡”是指分子量比通常被分类为热塑性塑料的聚合物材料低的材料。蜡通常具有至少一个长烷基链(例如,4 至 24 个碳原子)并且常常被分类为脂质。一些蜡是烃类(例如,石蜡和聚乙烯),而许多天然的蜡是脂肪酸和长链醇(例如,4 至 24 个碳原子)的酯。由于分子量的差异,蜡通常具有不同的熔点,而热塑性塑料具有玻璃化转变温度。

[0022] 多孔聚合物芯颗粒通常由反应混合物形成,该反应混合物包括第一相和分散于第一相中的第二相,其中第一相的体积大于第二相的体积。即,第一相可被认为是连续相,并

且第二相可被认为是在连续相内的分散相。第一相提供不可聚合的介质以用于将第二相作为小滴悬浮在反应混合物内。第二相小滴包括可发生聚合的单体组合物加上成孔剂,即聚(丙二醇)。

[0023] 换句话说,用于形成多孔聚合物芯颗粒的反应混合物包括包含不可聚合的介质的第一相和作为小滴悬浮在第一相中的第二相。第二相至少包括式 (II) 的单体加上具有作为成孔剂起作用的合适尺寸的聚(丙二醇)。洗涤聚合产物以去除聚(丙二醇)来提供多孔聚合物芯颗粒。

[0024] 反应混合物的第一相通常包括 1) 水和溶解于水中的多糖,或 2) 表面活性剂和式 (I) 的化合物。

[0025]  $\text{HO}[-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}]_n-\text{H}$

[0026] (I)

[0027] 式 (I) 中变量  $n$  为等于至少 1 的整数。通常配制第一相以为第二相作为小滴在第一相内的分散提供合适的粘度和体积。如果第一相的粘度太高,则其可能难以提供分散第二相所需的剪切力。然而,如果粘度太低,则其可能难以悬浮第二相和 / 或形成相对均一且彼此完全分离的聚合物芯。

[0028] 在一些实施例中,第一相包含水和溶解于水中的多糖的混合物。多糖可以例如为水溶性淀粉或水溶性纤维素。

[0029] 合适的水溶性淀粉和水溶性纤维素常常具有对于室温(即  $20^\circ\text{C}$  至  $25^\circ\text{C}$ ) 下的 2 重量%水溶液而言,在 6 至 10 厘泊范围内的粘度。水溶性淀粉通常通过将淀粉部分酸解来制备。水溶性淀粉的示例包括例如可以商品名 LYCOAT 从法国赖斯特朗的罗盖特公司(Roquette (Lestrem, France)) 商购获得的那些。水溶性纤维素的示例包括但不限于,烷基纤维素(例如,甲基纤维素、乙基纤维素、乙基甲基纤维素)、羟烷基纤维素(例如,羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟乙基乙基纤维素)、以及羧烷基纤维素(例如,羧甲基纤维素)。

[0030] 在这些实施例中,第一相可包含基于第一相的总重量计至多 50 重量%的多糖。例如,第一相可包含至多 40 重量%、至多 30 重量%、至多 25 重量%、至多 20 重量%、至多 15 重量%或至多 10 重量%的多糖。第一相通常包含至少 5 重量%、至少 10 重量%或至少 15 重量%的多糖。在一些实施例中,第一相包含基于第一相的总重量计 5 重量%至 50 重量%、5 重量%至 40 重量%、10 重量%至 40 重量%、5 重量%至 30 重量%、10 重量%至 30 重量%、5 重量%至 25 重量%、10 重量%至 25 重量%或 15 重量%至 25 重量%的多糖。第一相的其余部分(即,第一相中不是多糖的部分)通常是水或主要为水。

[0031] 在一些实例中,第一相包含 5 重量%至 50 重量%的多糖和 50 重量%至 95 重量%的水、5 重量%至 40 重量%的多糖和 60 重量%至 95 重量%的水、10 至 40 重量%的多糖和 60 重量%至 90 重量%的水、5 重量%至 30 重量%的多糖和 70 重量%至 90 重量%的水、10 重量%至 30 重量%的多糖和 70 重量%至 90 重量%的水、5 重量%至 25 重量%的多糖和 75 重量%至 95 重量%的水、10 重量%至 25 重量%的多糖和 75 重量%至 90 重量%的水或 15 重量%至 25 重量%的多糖和 75 重量%至 85 重量%的水。重量百分比基于的是第一相的总重量。在多个实例中,第一相仅包含水和溶解的多糖。在其它实例中,第一相中包括的仅有的其它材料是任选的有机溶剂。

[0032] 如果将任选的有机溶剂用于水 / 多糖第一相中,则选择可与水混溶的有机溶剂。合适的有机溶剂包括例如,醇(例如,甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇)或多元醇诸如式(I)的化合物。任选的有机溶剂的量通常基于第一相的总重量计为不大于10重量%、不大于5重量%或不大于1重量%。在一些实例中,第一相不含或基本上不含任选的有机溶剂。如本文中针对第一相中任选的有机溶剂所用的术语“基本上不含”意指有机溶剂并非有意添加到第一相,而是可作为杂质存在于第一相中其它组分的一种中。例如,任选的有机溶剂的量基于第一相的总重量计为少于1%、少于0.5重量%或少于0.1重量%。

[0033] 在其它实施例中,第一相包含式(I)的化合物和表面活性剂的混合物而不是水和溶解的多糖的混合物。对于至少一些第二相组合物,使用包含式(I)的化合物和表面活性剂的第一相,可获得具有更大的孔隙率(例如,更大的孔内容积)的聚合物芯颗粒。

[0034] 合适的式(I)化合物通常具有在1至20的范围内、在1至16的范围内、在1至12的范围内、在1至10的范围内、在1至6的范围内或在1至4的范围内的n值。在许多实施例中,式(I)的化合物是甘油,其中变量n等于1。式(I)的其它示例化合物是双甘油(n等于2)、聚甘油-3(n等于3)、聚甘油-4(n等于4)或聚甘油-6(n等于6)。可被称为甘油聚合物的聚甘油,常常是具有变化的分子量的材料(即,对于n,具有不同值的材料)的混合物。聚甘油、双甘油和甘油可例如从比利时布鲁塞尔的索尔维化学公司(Solvay Chemical(Brussels, Belgium))和美国新泽西州普林斯顿的威尔希尔技术公司(Wilshire Technologies(Princeton, NJ, USA))商购获得。

[0035] 在第一相中,通常将表面活性剂与式(I)的化合物组合使用。表面活性剂常常为非离子表面活性剂。非离子表面活性剂通常增加最终聚合物颗粒的表面的孔隙率。第一相常常不含或基本上不含可妨碍第二相内单体的聚合反应的离子表面活性剂。如本文中针对离子(即,阴离子或阳离子)表面活性剂所用的术语“基本上不含”意指离子表面活性剂并非有意添加到第一相,而是可作为痕量杂质存在于第一相中其它组分的一种中。任何杂质通常以基于第一相的总重量计为不大于0.5重量%、不大于0.1重量%或不大于0.05重量%的量存在。

[0036] 可在第一相中使用任何合适的非离子表面活性剂。非离子表面活性剂常常在分子的一部分中具有一个或多个羟基基团或醚键(例如, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ),其可与反应混合物的其它组分氢键键合。合适的非离子表面活性剂包括但不限于烷基葡糖苷、烷基葡糖酰胺、烷基多聚糖苷、聚乙二醇烷基醚、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物以及聚山梨酸酯。合适的烷基葡糖苷的示例包括但不限于辛基葡糖苷(也被称为辛基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷)和癸基葡糖苷(也被称为癸基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷)。合适的烷基葡糖酰胺的示例包括但不限于辛酰基-N-甲基葡糖酰胺、壬酰基-N-甲基葡糖酰胺和癸酰基-N-甲基葡糖酰胺。这些表面活性剂可从例如美国密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich(St. Louis, MO, USA))或美国新泽西州新布伦瑞克的斯百全公司(Spectrum Chemicals(New Brunswick, NJ, USA))获得。合适的烷基多聚糖苷的示例包括但不限于可从美国俄亥俄州辛辛那提的科宁公司(Cognis Corporation(Cincinnati, OH, USA))以商品名APG(例如,APG 325)商购获得的那些和可从美国密歇根州米兰德的陶氏化学公司(Dow Chemical(Midland, MI, USA))以商品名TRITON(例如,TRITON BG-10和TRITON CG-110)商购获得的那些。聚乙二醇烷基醚的示例包括但不限于可以商品名BRIJ(例如,BRIJ

58 和 BRIJ 98) 从美国密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇公司 (Sigma Aldrich (St. Louis, MO, USA)) 商购获得的那些。聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物的示例包括但不限于可以商品名 PLURONIC 从美国新泽西州弗洛勒姆公园的巴斯夫 (BASF (Florham Park, NJ, USA)) 商购获得的那些。聚山梨酸酯的示例包括但不限于可以商品名 TWEEN 从美国特拉华州威尔明顿的 ICI 美国公司 (ICI American, Inc. (Wilmington, DE, USA)) 商购获得的那些。

[0037] 当第一相包含式 (I) 的化合物和表面活性剂的混合物时, 表面活性剂以任何合适的量存在。通常, 表面活性剂以等于基于第一相的总重量计为至少 0.5 重量%、至少 1 重量%或至少 2 重量%的量存在。表面活性剂可以基于第一相的总重量计为至多 15 重量%、至多 12 重量%或至多 10 重量%的量存在。例如, 表面活性剂在第一相中的存在量基于第一相的总重量计, 常常在 0.5 重量%至 15 重量%的范围内、在 1 重量%至 12 重量%的范围内、在 0.5 重量%至 10 重量%的范围内、或在 1 重量%至 10 重量%的范围内。第一相的其余部分 (第一相中不是表面活性剂的部分) 通常是式 (I) 的化合物或主要为式 (I) 的化合物。

[0038] 在一些实例中, 第一相可包含 0.5 重量%至 15 重量%的表面活性剂和 85 重量%至 99.5 重量%的式 (I) 的化合物、1 重量%至 12 重量%的表面活性剂和 88 重量%至 99 重量%的式 (I) 的化合物、0.5 重量%至 10 重量%的表面活性剂和 90 重量%至 99.5 重量%的式 (I) 的化合物或 1 重量%至 10 重量%的表面活性剂和 90 重量%至 99 重量%的式 (I) 的化合物。重量百分比基于的是第一相的总重量。在许多实例中, 第一相仅包含表面活性剂和式 (I) 的化合物。在其它实例中, 包括在第一相中的仅有的其它材料是任选的有机溶剂或任选的水。

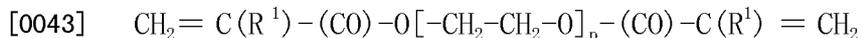
[0039] 当第一相包含式 (I) 的化合物和表面活性剂时, 与式 (I) 的化合物可混溶的任选的有机溶剂可存在于反应混合物中。合适的有机溶剂包括例如醇, 诸如甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇。另外, 可将任选的水添加到第一相。选择任何任选的水或有机溶剂的量使得能够实现第一相的期望粘度。任选的水或有机溶剂的量通常基于第一相的总重量计为不大于 10 重量%、不大于 5 重量%或不大于 1 重量%。如果包括较高量的水, 孔隙率可能降低。在一些实施例中, 第一相不含或基本上不含任选的水或有机溶剂。如本文中针对第一相中任选的水或有机溶剂所用的术语“基本上不含”意指水或有机溶剂并非有意添加到第一相, 而是可作为杂质存在于第一相中其它组分的一种中。例如, 任选的水或有机溶剂的量基于第一相的总重量计为少于 1%、少于 0.5 重量%或少于 0.1 重量%。

[0040] 反应混合物包括分散于第一相中的第二相。第一相的体积大于第二相的体积。相比于第二相的体积, 第一相的体积足够大使得第二相可以小滴的形式分散于第一相中。在每个小滴内, 单体组合物聚合以形成聚合产物。为了从第二相形成聚合物颗粒, 第一相与第二相的体积比通常为至少 2:1。随着体积比的增加 (例如, 当比率为至少 3:1、至少 4:1 或至少 5:1 时), 可形成具有相对均一的尺寸和形状 of 聚合物颗粒。然而, 如果体积比太大, 反应效率下降 (即, 产生的聚合物颗粒的量较小)。一般来讲体积比不大于 25:1、不大于 20:1、不大于 15:1 或不大于 10:1。

[0041] 第二相包括单体组合物和具有至少 500 克 / 摩尔的重均分子量的聚 (丙二醇) 两者。聚丙二醇作为成孔剂起作用, 其在聚合产物从单体组合物形成时被部分地夹带在聚合

产物内。因为聚丙二醇不具有聚合型基团,所以可在形成聚合产物之后去除这种材料。当去除先前夹带的聚丙二醇时,产生孔(即,空隙体积或自由体积)。由去除夹带的聚丙二醇而产生的聚合物芯颗粒是多孔的。在至少一些实施例中,这些多孔聚合物芯颗粒具有中空的中心。孔的存在或孔和中空中心两者的存在使得聚合物芯颗粒非常适于储存和递送各种生物活性剂。

[0042] 第二相内的单体组合物包含式(II)的第一单体



[0044] (II)

[0045] 其中变量 p 是等于至少 1 的整数。在一些实施例中,变量 p 为不大于 30、不大于 20、不大于 16、不大于 12 或不大于 10 的整数。单体的亚乙基氧部分(即,基团  $-\text{[CH}_2\text{CH}_2\text{-O}]_p-$ )的数均分子量通常不大于 1200 克/摩尔(道尔顿)、不大于 1000 克/摩尔、不大于 800 克/摩尔、不大于 600 克/摩尔、不大于 400 克/摩尔、不大于 200 克/摩尔或不大于 100 克/摩尔。基团 R<sup>1</sup> 是氢或甲基。第二相中式(II)的单体通常与第一相不可混溶。

[0046] 合适的式(II)的第一单体可以如下商品名从美国宾夕法尼亚州埃克斯顿的沙多玛公司(Sartomer(Exton, PA, USA))商购获得:对于二甲基丙烯酸乙二醇酯为 SR206、对于二甲基丙烯酸二甘醇酯为 SR231、对于二甲基丙烯酸三甘醇酯为 SR205、对于二甲基丙烯酸四甘醇酯为 SR206、对于二甲基丙烯酸聚乙二醇酯为 SR210 和 SR210A、对于聚乙二醇(200)二丙烯酸酯为 SR259、对于聚乙二醇(400)二(甲基)丙烯酸酯为 SR603 和 SR344、对于聚乙二醇(600)二(甲基)丙烯酸酯为 SR252 和 SR610、并且对于聚乙二醇(1000)二甲基丙烯酸酯为 SR740。

[0047] 在一些实施例中,式(II)的第一单体是第二相的单体组合物中仅有的单体。在其它实施例中,式(II)的第一单体可与至少一个第二单体组合使用。第二单体具有单个烯属不饱和基团,该基团通常为式  $\text{H}_2\text{C} = \text{CR}^1 - (\text{CO}) -$  的(甲基)丙烯酰基团,其中 R<sup>1</sup> 是氢或甲基。合适的第二单体通常与第一相不可混溶,但与式(II)的第一单体可混溶或不可混溶。

[0048] 一些示例第二单体可由式(III)表示。



[0050] (III)

[0051] 在该式中,基团 R<sup>1</sup> 是氢或甲基。在许多实施例中,R<sup>1</sup> 是氢。基团 Y 为单键、亚烷基、氧化亚烷基或聚(氧化亚烷基)。基团 R<sup>2</sup> 是碳环基团或杂环基团。这些第二单体趋于与第二相中式(I)的第一单体可混溶,但与第一相不可混溶。

[0052] 如本文所用,术语“亚烷基”是指为烷烃基的二价基团,并包括直链基团、支链基团、环状基团、双环基团或它们的组合。如本文所用,术语“氧化亚烷基”是指为直接键合到亚烷基基团的氧代基团的二价基团。如本文所用,术语“聚(氧化亚烷基)”是指具有多个氧化亚烷基单元的二价基团。合适的 Y 亚烷基和氧化亚烷基基团通常具有 1 至 20 个碳原子、1 至 16 个碳原子、1 至 12 个碳原子、1 至 10 个碳原子、1 至 8 个碳原子、1 至 6 个碳原子或 1 至 3 个碳原子。氧化亚烷基通常是氧化亚乙基或氧化亚丙基。合适的聚(氧化亚烷基)基团通常具有 2 至 20 个碳原子、2 至 16 个碳原子、2 至 12 个碳原子、2 至 10 个碳原子、2 至 8 个碳原子、2 至 6 个碳原子或 2 至 4 个碳原子。聚(氧化亚烷基)常常是聚(氧化亚乙基),其可被称为聚(环氧乙烷)或聚(乙二醇)。

[0053] 碳环 R<sup>2</sup>基团可具有单环或可具有多环如稠环或双环。每个环可以为饱和的、部分不饱和的或不饱和的。每个环碳原子可以为未取代的或被烷基基团取代的。碳环基团通常具有 5 至 12 个碳原子、5 至 10 个碳原子或 6 至 10 个碳原子。碳环基团的示例包括但不限于，苯基、环己基、环戊基、异冰片基等等。这些碳环基团中的任一个可以被烷基基团取代，该烷基基团具有 1 至 20 个碳原子、1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子、或 1 至 4 个碳原子。

[0054] 杂环 R<sup>2</sup>基团可具有单环或多环诸如稠环或双环。每个环可以为饱和的、部分不饱和的或不饱和的。杂环基团包含至少一个杂原子，杂原子选自氧、氮或硫。该杂环基团常常具有 3 至 10 个碳原子和 1 至 3 个杂原子、3 至 6 个碳原子和 1 至 2 个杂原子、或 3 至 5 个碳原子和 1 至 2 个杂原子。杂环的示例包括但不限于四氢糠。

[0055] 用作第二单体的式 (III) 的示例性单体包括但不限于，(甲基)丙烯酸苄酯、(甲基)丙烯酸 2-苯氧乙酯(可以商品名 SR339 和 SR340 从沙多玛公司(Sartomer)商购获得)、(甲基)丙烯酸异冰片酯、(甲基)丙烯酸四氢糠酯(可以商品名 SR285 和 SR203 从沙多玛公司(Sartomer)商购获得)、(甲基)丙烯酸 3,3,5-三甲基环己基酯(可以商品名 CD421 和 CD421 从沙多玛公司(Sartomer)商购获得)、以及乙氧基化丙烯酸壬基苯酚酯(可以商品名 SR504、CD613 和 CD612 从沙多玛公司(Sartomer)商购获得)。

[0056] 其它示例第二单体为式 (IV) 的(甲基)丙烯酸烷基酯。

[0057]  $\text{CH}_2 = \text{CR}^1 - (\text{CO}) - \text{O} - \text{R}^3$

[0058] (IV)

[0059] 在式 (IV) 中，基团 R<sup>1</sup>是氢或甲基。在许多实施例中，R<sup>1</sup>是氢。基团 R<sup>3</sup>是具有 1 至 20 个碳原子、1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基。这些第二单体趋于与第二相中式 (I) 的第一单体可混溶，但与第一相不可混溶。

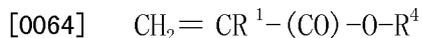
[0060] 式 (IV) 的(甲基)丙烯酸烷基酯的示例包括但不限于(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸正丙酯、(甲基)丙烯酸异丙酯、(甲基)丙烯酸正丁酯、(甲基)丙烯酸异丁酯、(甲基)丙烯酸正戊酯、(甲基)丙烯酸 2-甲基丁酯、(甲基)丙烯酸正己酯、(甲基)丙烯酸 4-甲基-2-戊基酯、(甲基)丙烯酸 2-乙基己基酯、(甲基)丙烯酸 2-甲基己基酯、(甲基)丙烯酸正辛基酯、(甲基)丙烯酸异辛基酯、(甲基)丙烯酸 2-辛基酯、(甲基)丙烯酸异壬酯、(甲基)丙烯酸异戊酯、(甲基)丙烯酸正癸酯、(甲基)丙烯酸异癸酯、(甲基)丙烯酸 2-丙基庚基酯、(甲基)丙烯酸异十三烷基酯、(甲基)丙烯酸异十八烷基酯、(甲基)丙烯酸十八烷基酯、(甲基)丙烯酸 2-辛基癸基酯、(甲基)丙烯酸十二烷基酯、(甲基)丙烯酸月桂酯和(甲基)丙烯酸十七烷基酯。

[0061] 在一些实施例中，单体组合物中仅有的单体是式 (II) 的第一单体和式 (III)、式 (IV) 或两者的第二单体。可使用任何合适量的第一单体和第二单体。单体组合物常常包含基于单体组合物中单体的总重量计为 10 重量%至 90 重量%的第一单体和 10 重量%至 90 重量%的第二单体。例如，第二相可包含基于单体组合物中单体的总重量计为 20 重量%至 80 重量%的第一单体和 20 重量%至 80 重量%的第二单体，25 重量%至 75 重量%的第一单体和 25 重量%至 75 重量%的第二单体，30 重量%至 70 重量%的第一单体和 30 重量%至 70 重量%的第二单体，或 40 重量%至 60 重量%的第一单体和 40 重量%至 60 重量%的第二单体。

[0062] 根据将定位于聚合物芯颗粒内的特定生物活性剂，将至少一种亲水性第二单体包

括在单体组合物中可以是期望的。添加亲水性第二单体趋于使得聚合物芯颗粒更适合储存和递送亲水性生物活性剂。选择亲水性第二单体使得它们与第一相不可混溶。这些单体可与或不与式 (II) 的第一单体混溶。

[0063] 一些示例亲水性第二单体是式 (V) 的含羟基单体。

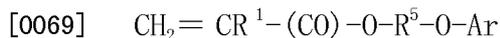


[0065] (V)

[0066] 在式 (V) 中, 基团  $\text{R}^1$  是氢或甲基。在许多实施例中,  $\text{R}^1$  是氢。基团  $\text{R}^4$  是被一个或多个羟基基团取代的烷基或式  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  的基团, 其中  $q$  是等于至少 1 的整数。烷基基团通常具有 1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子、1 至 4 个碳原子或 1 至 3 个碳原子。羟基基团的数目常常在 1 至 3 的范围内。变量  $q$  常常在 1 至 20 的范围内、1 至 15 的范围内、1 至 10 的范围内或 1 至 5 的范围内。在许多实施例中, 式 (IV) 的第二单体具有单个羟基基团。

[0067] 式 (V) 的示例单体包括但不限于, (甲基) 丙烯酸 2- 羟乙基酯、(甲基) 丙烯酸 2- 羟丙基酯、(甲基) 丙烯酸 3- 羟丙基酯和 (甲基) 丙烯酸 4- 羟丁基酯)、(甲基) 丙烯酸 2- 羟丁基酯、单 (甲基) 丙烯酸聚乙二醇酯 (例如, 从美国宾夕法尼亚州埃克斯顿的沙多玛 (Sartomer (Exton, PA, USA)) 以商品名 CD570、CD571 和 CD572 商购获得的单体) 和单 (甲基) 丙烯酸乙二醇酯。

[0068] 其它示例亲水性第二单体是式 (VI) 的含羟基单体。

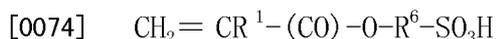


[0070] (VI)

[0071] 在式 (VI) 中, 基团  $\text{R}^1$  是氢或甲基。在许多实施例中,  $\text{R}^1$  是氢。基团  $\text{R}^5$  是被至少一个羟基基团取代的亚烷基。合适的亚烷基基团常常具有 1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子。亚烷基基团  $\text{R}^5$  可被 1 至 3 个羟基基团取代, 但常常被单个羟基基团取代。基团 Ar 是具有 6 至 10 个碳原子的芳基基团。在许多实施例中, Ar 基团是苯基。一个示例式 (VI) 的单体是 (甲基) 丙烯酸 2- 羟基 -2- 苯氧基丙基酯。

[0072] 如果第二单体是式 (V) 或 (VI) 的含羟基单体, 则可与式 (II) 的第一单体组合的这种单体的量基于单体组合物中单体的总重量计常常不大于 2 重量%。如果使用了大于约 2 重量% 的式 (V) 或 (VI) 的第二单体, 则所得的聚合物颗粒趋于具有减弱的孔隙率。

[0073] 可将其它亲水性单体以大于式 (V) 或 (VI) 的第二单体的量用作第二单体而不会减弱所得聚合物芯颗粒的孔隙率。例如, 式 (VII) 的含磺酰基单体或其盐可与式 (II) 的第一单体一起被包括在单体组合物中。



[0075] (VII)

[0076] 在式 (VII) 中, 基团  $\text{R}^1$  是氢或甲基。在许多实施例中,  $\text{R}^1$  是氢。基团  $\text{R}^6$  是具有 1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子的亚烷基。式 (VII) 的含磺酰基单体的示例包括但不限于, (甲基) 丙烯酸磺乙酯和 (甲基) 丙烯酸磺基丙基酯。在一些 pH 条件下, 含磺酰基单体可为盐。即, 单体可具有负电荷并且与带正电的抗衡离子相关联。示例抗衡离子包括但不限于, 碱金属、碱土金属、铵离子和四烷基铵离子。

[0077] 如果第二单体是式 (VII) 的含磺酰基单体, 则单体组合物可包含基于单体组合物

中单体的总重量计至多 20 重量%的这种单体。在一些实施例中,单体组合物中仅有的单体是式 (II) 的第一单体和式 (VII) 的第二单体。可使用任何合适量的第一单体和第二单体。单体组合物常常包含基于单体组合物中单体的总重量计,80 重量%至 99 重量%的式 (II) 的第一单体和 1 重量%至 20 重量%的式 (VII) 的第二单体。例如,单体组合物可包含基于单体组合物中单体的总重量计,85 重量%至 99 重量%的第一单体和 1 重量%至 15 重量%的第二单体,90 重量%至 99 重量%的第一单体和 1 重量%至 10 重量%的第二单体和 95 重量%至 99 重量%的第一单体和 1 重量%至 5 重量%的第二单体。

[0078] 在其它实施例中,单体组合物包括式 (II) 的第一单体和两种第二单体,该第二单体是含磺酰基单体,诸如式 (VII) 的那些单体和含羟基单体,诸如式 (V) 或 (VI) 的那些单体。当含羟基单体与含磺酰基单体组合时,可将较高量的含羟基单体添加到单体组合物而基本上不降低所得聚合物颗粒的孔隙率。即,基于单体组合物中单体的重量计,含羟基单体的量可为大于 2 重量%。这种单体组合物常常包含 80 重量%至 99 重量%的式 (II) 的第一单体和 1 重量%至 20 重量%的第二单体,其中第二单体是含磺酰基单体和含羟基单体的混合物。至多 50 重量%、至多 40 重量%、至多 20 重量%或至多 10 重量%的第二单体可为含羟基单体。

[0079] 在其它实施例中,单体组合物包括式 (II) 的第一单体和两种第二单体,该第二单体是含磺酰基单体,诸如式 (VII) 的那些单体和式 (III) 的单体。此类单体组合物常常包含 1 重量%至 20 重量%的式 (VII) 的单体和 80 重量%至 99 重量%的式 (II) 的单体和式 (III) 的单体的混合物。例如,单体组合物可包含 1 重量%至 10 重量%的式 (VII) 的单体和 90 重量%至 99 重量%的式 (II) 的单体和式 (III) 的单体的混合物,或可包含 1 重量%至 5 重量%的式 (VII) 的单体和 95 重量%至 99 重量%的式 (II) 的单体和式 (III) 的单体的混合物。这些组合物可以是有优势的,因为它们可用于装载疏水性或亲水性生物活性剂。

[0080] 在一些更具体的实例中,单体组合物可包含 1 重量%至 20 重量%的式 (VII) 的单体、1 重量%至 98 重量%的式 (II) 的单体和 1 重量%至 98 重量%的式 (III) 的单体。在另一个实例中,单体组合物可包含 1 重量%至 20 重量%的式 (VII) 的单体、5 重量%至 95 重量%的式 (II) 的单体和 5 重量%至 95 重量%的式 (III) 的单体。在另一个实例中,单体组合物包含 1 重量%至 10 重量%的式 (VII) 的单体、20 重量%至 80 重量%的式 (II) 的单体和 20 重量%至 80 重量%的式 (III) 的单体。在另一个实例中,单体组合物包含 1 重量%至 10 重量%的式 (VII) 的单体、30 重量%至 70 重量%的式 (II) 的单体和 30 重量%至 70 重量%的式 (III) 的单体。在另一个实例中,单体组合物包含 1 重量%至 10 重量%的式 (VII) 的单体、40 重量%至 60 重量%的式 (II) 的单体和 40 重量%至 60 重量%的式 (III) 的单体。

[0081] 在这些包含式 (VII)、(II) 和 (III) 的单体的单体组合物中,可使用式 (VII) 的单体的量来控制多孔聚合物芯颗粒的平均尺寸。例如,当将约 5 重量%的式 (VII) 的单体包括在单体组合物中时,所得多孔聚合物芯颗粒具有约 10 微米的平均直径。当将约 1 重量%的式 (VII) 的单体包括在单体组合物中时,所得多孔聚合物芯颗粒具有约 3 微米的平均直径。

[0082] 其它示例第二单体为具有羧酸基团 (-COOH) 的含羧基单体或其盐。这些含羧基

单体的示例包括但不限于(甲基)丙烯酸和(甲基)丙烯酸羧烷酯,诸如(甲基)丙烯酸 2-羧乙基酯、(甲基)丙烯酸 3-羧丙基酯等等。在一些 pH 条件下,含羧基单体可为盐。即,这些单体可具有负电荷并且与带正电的抗衡离子相关联。示例抗衡离子包括但不限于,碱金属、碱土金属、铵离子和四烷基铵离子。

[0083] 其它第二单体是季铵盐,诸如例如(甲基)丙烯酰胺基烷基三甲基铵盐(例如,3-甲基丙烯酰胺基丙基三甲基氯化铵和 3-丙烯酰胺基丙基三甲基氯化铵)和(甲基)丙烯酰氧基烷基三甲基铵盐(例如,2-丙烯酰氧基乙基三甲基氯化铵、2-甲基丙烯酰氧基乙基三甲基氯化铵、3-甲基丙烯酰氧基-2-羟丙基三甲基氯化铵、3-丙烯酰氧基-2-羟丙基三甲基氯化铵和 2-丙烯酰氧基乙基三甲基硫酸甲酯铵盐)。

[0084] 除式(II)的第一单体或式(II)的第一单体和以上所述的第二单体中的一者或多者的混合物之外,单体组合物可任选地包含具有至少两个聚合型基团的第三单体。聚合型基团通常为(甲基)丙烯酰基团。在许多实施例中,第三单体具有两个或三个(甲基)丙烯酰基团。第三单体通常与第一相不混溶,并且可与或不与式(II)的第一单体混溶。

[0085] 一些第三单体具有羟基基团。此类单体可类似于式(II)的第一单体作为交联剂起作用,但可提供具有增加的亲水性特征的聚合物颗粒。这对储存和递送亲水性活性剂可以是期望的。示例含羟基的第三单体是二(甲基)丙烯酸甘油酯。

[0086] 选择一些具有至少三个聚合型基团的第三单体。可添加此类第三单体以向所得聚合物颗粒提供更多的刚度。添加这些第三单体趋于将聚合物颗粒当暴露于活性剂或当暴露于湿气时的溶胀最小化。合适的第三单体包括但不限于乙氧基化的三羟甲基丙烷三(甲基)丙烯酸酯诸如乙氧基化的(15)三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(以商品名 SR9035 从沙多玛商购获得)和乙氧基化的(20)三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(以商品名 SR415 从沙多玛商购获得);丙氧基化的三羟甲基丙烷三(甲基)丙烯酸酯诸如丙氧基化的(3)三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(以商品名 SR492 从沙多玛商购获得)和丙氧基化的(6)三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(以商品名 CD501 从沙多玛商购获得);三(2-羟乙基)异氰脲酸酯三(甲基)丙烯酸酯,诸如三(2-羟乙基)异氰脲酸酯三丙烯酸酯(以商品名 SR368 和 SR368D 从沙多玛商购获得);和丙氧基化的甘油三(甲基)丙烯酸酯,诸如丙氧基化的(3)甘油三丙烯酸酯(以商品名 SR9020 和 SR9020HP 从沙多玛商购获得)。

[0087] 当第三单体存在于单体组合物中时,可使用任何合适的量。基于单体组合物中单体的总重量,常常以至多 20 重量%的量使用第三单体。在一些实施例中,第三单体的量为至多 15 重量%、至多 10 重量%或至多 5 重量%。

[0088] 单体组合物常常包含基于单体组合物中单体的总重量计,10%至 100%的第一单体,0 重量%至 90 重量%的第二单体和 0 重量%至 20 重量%的第三单体。例如,单体组合物可包含 10 重量%至 90 重量%的第一单体,10 重量%至 90 重量%的第二单体和 0 重量%至 20 重量%的第三单体。单体组合物可包含基于单体组合物的总重量计,10 重量%至 89 重量%的第一单体,10 重量%至 89 重量%的第二单体和 1 重量%至 20 重量%的第三单体。

[0089] 除单体组合物之外,第二相包含作为成孔剂起作用的聚(丙二醇)。聚(丙二醇)可溶于第二相内的单体组合物中,但可在第一相内分散。换句话说,聚(丙二醇)可与第二相完全混溶,并且可与第一相部分地混溶。在单体组合物聚合后去除聚(丙二醇),以在聚合物芯颗粒中提供孔(例如,空隙体积或自由体积)。聚(丙二醇)不具有任何聚合型基团

(即,它不为单体),并且一般来讲,不共价连接到第二相内形成的聚合物芯颗粒。据信,聚(丙二醇)中的一些可被夹带在聚合产物内。去除夹带的聚(丙二醇)可导致中空聚合物芯颗粒的形成。还据信,聚(丙二醇)中的一些可定位在第一相和第二相之间的界面上,因为聚合产物形成于第二相中。所形成的聚合产物的表面上聚(丙二醇)的存在可导致具有表面孔隙率的聚合物颗粒的形成。从诸如图 1A、1B 和 1C 中聚合物颗粒的电子显微图可观察到表面孔隙率。

[0090] 可将任何合适分子量的聚(丙二醇)用作成孔剂。分子量可影响聚合物芯颗粒中形成的孔的尺寸。即,孔尺寸趋于随聚(丙二醇)的分子量而增加。重均分子量通常为至少 500 克/摩尔、至少 800 克/摩尔或至少 1000 克/摩尔。聚(丙二醇)的重均分子量可以为至多 10,000 克/摩尔或更大。为了便于使用,常常选择室温下为液体的聚(丙二醇)。具有至多约 4000 克/摩尔或 5000 克/摩尔的重均分子量的聚(丙二醇)在室温下趋于为液体。如果将聚(丙二醇)最初溶于合适的有机溶剂如醇(例如,乙醇、正丙醇或异丙醇)中,则可使用室温下不为液体的聚(丙二醇)。聚(丙二醇)的重均分子量常常在 500 至 10,000 克/摩尔的范围内、在 1000 至 10,000 克/摩尔的范围内、在 1000 至 8000 克/摩尔的范围内、在 1000 至 5000 克/摩尔的范围内、在 1000 至 4000 克/摩尔的范围内。

[0091] 第二相可包含至多 50 重量%的聚(丙二醇)。如果使用更高含量的聚(丙二醇),则包含在第二相中的单体组合物的量可能不足以形成均匀成型的聚合物芯颗粒。在许多实施例中,第二相可包含基于第二相的总重量计为至多 45 重量%、至多 40 重量%、至多 35 重量%、至多 30 重量%或至多 25 重量%的聚(丙二醇)。第二相通常包含至少 5 重量%的聚(丙二醇)。如果使用更低量的聚(丙二醇),则所得的聚合物颗粒的孔隙率可能不足。即,聚合物芯颗粒的空隙体积可能不足以装载并递送有效量的生物活性剂。第二相通常可包含至少 10 重量%、至少 15 重量%或至少 20 重量%的聚(丙二醇)。在一些实施例中,第二相包含基于第二相的总重量计 5 重量%至 50 重量%、10 重量%至 50 重量%、10 重量%至 40 重量%、10 重量%至 30 重量%、20 重量%至 50 重量%、20 重量%至 40 重量%或 25 重量%至 35 重量%的聚(丙二醇)。

[0092] 在一些实施例中,第二相包含基于第二相的总重量计,50 重量%至 90 重量%的单体组合物和 10 重量%至 50 重量%的聚(丙二醇)、60 重量%至 90 重量%的单体组合物和 10 重量%至 40 重量%的聚(丙二醇)、50 重量%至 80 重量%的单体组合物和 20 重量%至 50 重量%的聚(丙二醇)或 60 重量%至 80 重量%的单体组合物和 20 重量%至 40 重量%的聚(丙二醇)。

[0093] 除了单体组合物和聚(丙二醇)之外,第二相常常包含用于使单体组合物流基聚合的引发剂。可使用本领域已知的任何合适的引发剂。该引发剂可以是热引发剂、光引发剂或这二者。常常基于引发剂在第二相中的溶解度来选择所用的具体引发剂。基于单体组合物流基聚合的引发剂,引发剂的使用浓度常常为 0.1 重量%至 5 重量%、0.1 重量%至 3 重量%、0.1 重量%至 2 重量%、或 0.1 重量%至 1 重量%。

[0094] 当将热引发剂加入到反应混合物中时,可以在室温(即,20 至 25 摄氏度)或升高的温度下形成聚合物颗粒。聚合反应所需的温度通常取决于所用的具体热引发剂。热引发剂的示例包括有机过氧化物和偶氮化合物。

[0095] 当向反应混合物中加入光引发剂时,聚合物颗粒可通过施加光化辐射来形成。合

适的光化学辐射包括红外光区域、可见光区域、紫外光区域内的电磁辐射、或它们的组合。

[0096] 适用于紫外光区域内的光引发剂的示例包括,但不限于,安息香、安息香烷基醚(例如,安息香甲基醚,和诸如二甲氧基安息香甲基醚之类的取代的安息香烷基醚)、苯酮(例如,诸如 2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮之类的取代苯乙酮,和诸如 2-甲基-2-羟基苯丙酮之类的取代  $\alpha$ -酮醇)、氧化膦、聚合物光引发剂等等。

[0097] 可商购获得的光引发剂包括,但不限于,2-羟基-2-甲基-1-苯基-丙-1-酮(例如,可以商品名 DAROCUR 1173 从汽巴精化(Ciba Specialty Chemicals)商购获得)、2,4,6-三甲基苯甲酰-二苯基-氧化膦与 2-羟基-2-甲基-1-苯基-丙-1-酮的混合物(例如,可以商品名 DAROCUR 4265 从汽巴精化(Ciba Specialty Chemicals)商购获得)、2,2-二甲氧基-1,2-二苯基乙-1-酮(例如,可以商品名 IRGACURE 651 从汽巴精化(Ciba Specialty Chemicals)商购获得)、二(2,6-二甲氧基苯甲酰)-2,4,4-三甲基戊基氧化膦与 1-羟基环己基苯基酮的混合物(例如,可以商品名 IRGACURE 1800 从汽巴精化(Ciba Specialty Chemicals)商购获得)、二(2,6-二甲氧基苯甲酰)-2,4,4-三甲基戊基氧化膦的混合物(例如,可以商品名 IRGACURE 1700 从汽巴精化(Ciba Specialty Chemicals)商购获得)、2-甲基-1-[4-(甲硫基)苯基]-2-吗啉丙-1-酮(例如,可以商品名 IRGACURE 907 从汽巴精化(Ciba Specialty Chemicals)商购获得)、1-羟基环己基苯基酮(例如,可以商品名 IRGACURE 184 从汽巴精化(Ciba Specialty Chemicals)商购获得)、2-苄基-2-(二甲基氨基)-1-[4-(4-吗啉基)苯基]-1-丁酮(例如,可以商品名 IRGACURE 369 从汽巴精化(Ciba Specialty Chemicals)商购获得)、二(2,4,6-三甲基苯甲酰)-苯基氧化膦(例如,可以商品名 IRGACURE 819 从汽巴精化(Ciba Specialty Chemicals)商购获得)、2,4,6-三甲基苯甲酰二苯基亚膦酸乙酯(例如,可以商品名 LUCIRIN TPO-L 从北卡罗莱纳州夏洛特市的巴斯夫(BASF,Charlotte,NC)商购获得)、以及 2,4,6-三甲基苯甲酰二苯基氧化膦(例如,可以商品名 LUCIRIN TPO 从北卡罗莱纳州夏洛特市的巴斯夫(BASF,Charlotte,NC)商购获得)。

[0098] 反应混合物常常包括至少 5 重量%的第二相(分散相)和至多 95 重量%的第一相(连续相)。在一些实施例中,反应混合物包含 5 重量%至 40 重量%的第二相和 60 重量%至 95 重量%的第一相、5 重量%至 30 重量%的第二相和 70 重量%至 95 重量%的第一相、10 重量%至 30 重量%的第二相和 70 重量%至 90 重量%的第一相、或 5 重量%至 20 重量%的第二相和 80 重量%至 95 重量%的第一相。重量百分比基于的是反应混合物的总重量。

[0099] 为制备聚合物芯颗粒,在第一相中形成第二相的小滴。在添加到第一相中之前,常常将第二相的组分混合在一起。例如,单体组合物、引发剂和聚(丙二醇)可共混在一起,然后将为第二相的这种共混的组合物添加到第一相。所得的反应混合物常常在高剪切下混合以形成微乳液。可通过剪切量、混合速率和组成来控制分散的第二相小滴的尺寸。小滴的尺寸可通过在聚合前将混合物的样品置于光学显微镜下来测定。虽然可使用任何所需的小滴尺寸,但是平均小滴直径常常小于 200 微米、小于 100 微米、小于 50 微米、小于 25 微米、小于 10 微米或小于 5 微米。例如,平均小滴直径可以在 1 微米至 200 微米、1 微米至 100 微米、5 微米至 100 微米、5 微米至 50 微米、5 微米至 25 微米或 5 微米至 10 微米的范围内。

[0100] 如果使用光引发剂,则反应混合物常常在非反应性表面上扩散至可被所需光化辐

射穿透的厚度。使用不致使小滴聚结的方法使反应混合物扩散。例如,可使用挤出法形成反应混合物。常常,光化辐射处于电磁波谱的紫外线区域中。如果紫外线辐射仅从反应混合物层的顶部表面施加,则层的厚度可以为至多约 10 毫米。如果使反应混合物层暴露于来自顶部和底部表面两者的紫外线辐射中,则厚度可以更大,如至多约 20 毫米。使反应混合物经受光化辐射足够的时间以使单体组合物反应并形成聚合物颗粒。取决于光化辐射源的强度和反应混合物层的厚度,反应混合物层常常在 5 分钟内、10 分钟内、20 分钟内、30 分钟内、45 分钟内或 1 小时内聚合。

[0101] 如果使用热引发剂,则可在持续搅拌反应混合物的同时使小滴聚合。作为另外一种选择,可使反应混合物分散在非反应性表面上至任何所需的厚度。可从顶部表面、底部表面或从顶部表面和底部表面两者加热反应混合层以形成聚合物芯颗粒。常常将厚度选择成能够与使用光化辐射诸如紫外线辐射的应用相比较的厚度。

[0102] 在多个实施例中,光引发剂比热引发剂优选,因为可将更低温度用于聚合。即,使用光化辐射诸如紫外线辐射可用于使可能对使用热引发剂所需的温度敏感的反应混合物的各种组分的降解最小化。另外,通常与使用热引发剂相关联的温度可能不可取地改变反应混合物的各种组分在第一相和分散的第二相之间的溶解度。

[0103] 在聚合反应期间,单体组合物在悬浮于第一相中的分散的第二相小滴内反应。随着聚合反应持续进行,第二相中包含的聚(丙二醇)被部分夹带在聚合产物内。虽然聚(丙二醇)的一些部分可通过链转移反应共价连接到聚合物产物上是可能的,但是优选地聚丙二醇不键合到聚合物产物。聚合产物为颗粒的形式。在一些实施例中,颗粒是具有相对均一的尺寸和形状的聚合物小珠。

[0104] 在形成聚合产物(即,包含夹带的聚(丙二醇)的聚合物颗粒)后,聚合产物可从第一相分离。可以使用任何合适的分离方法。例如,常常添加水以降低第一相的粘度。可通过滗析、过滤或离心来分离聚合产物的颗粒。聚合产物的颗粒可通过使它们悬浮于水中来进一步洗涤,并通过再次滗析、过滤、离心或烘干将其收集。

[0105] 然后可使聚合产物的颗粒经受一个或多个洗涤步骤以去除聚(丙二醇)成孔剂。用于去除聚(丙二醇)的合适溶剂包括,例如丙酮、甲基乙基酮、甲苯、和醇类诸如乙醇、正丙醇、或异丙醇。换句话说,可使用溶剂萃取法从聚合产物中去除夹带的聚(丙二醇)。孔在聚(丙二醇)先前驻留处产生。

[0106] 在多个实施例中,所得多孔聚合物芯颗粒(去除聚(丙二醇)成孔剂后的聚合产物)具有小于 200 微米、小于 100 微米、小于 50 微米、小于 25 微米、小于 10 微米或小于 5 微米的平均直径。例如,多孔聚合物芯颗粒可具有在 1 微米至 200 微米、1 微米至 100 微米、5 微米至 100 微米、5 微米至 50 微米、5 微米至 25 微米或 5 微米至 10 微米范围内的平均直径。

[0107] 聚合物芯颗粒通常具有分布在颗粒的表面上的多个孔,如图 1A、1B 和 1C 中可见。基于颗粒的直径和孔的尺寸,聚合物芯颗粒可被描述为微粒(平均直径通常在 1 微米至 200 微米的范围内,在 1 微米至 100 微米的范围内或在 1 微米至 50 微米的范围内)和纳米-多孔(孔具有纳米范围内的直径,诸如在 1 纳米至 200 纳米的范围内,在 10 纳米至 200 纳米的范围内,在 20 纳米至 200 纳米的范围内或在 50 纳米至 200 纳米的范围内)。在一些实施例中,除具有多个孔分布在颗粒的表面上之外,聚合物芯颗粒是中空的。如本文所用,术语

“中空”是指聚合物颗粒具有围绕非聚合物内部区域（腔体或芯）的聚合物外部。

[0108] 多孔聚合物芯颗粒或中空且多孔的聚合物芯颗粒非常适于用于储存和递送生物活性剂。即，在某些实施例中，多孔聚合物芯颗粒还包括生物活性剂。特别地，如果单体组合中全部单体为疏水性的，则聚合物芯颗粒趋于为疏水性（即，疏水性聚合物芯颗粒）并且可接受（例如，装载有）疏水性生物活性剂。然而，如果单体组合中的一些单体为亲水性的，则聚合物芯颗粒趋于具有足以接受亲水性生物活性剂的亲水性特征（即，亲水性聚合物芯颗粒）。另外，如果单体组合包括疏水性单体和亲水性单体两者的混合物，则聚合物芯颗粒趋于具有足以接受疏水性和亲水性生物活性剂两者的疏水性和亲水性特征。在一些实施例中，具有疏水性和亲水性特征两者的聚合物芯颗粒可以是期望的。

[0109] 如本文所用，术语“生物活性剂”是指对于生命系统如例如细菌或其它微生物、植物、鱼类、昆虫或哺乳动物具有一些已知影响的化合物。添加生物活性剂的目的是为了影响生命系统，例如影响生命系统的代谢。生物活性剂的示例包括但不限于，药物、除草剂、杀昆虫剂、抗微生物剂、消毒剂和防腐剂、局部麻醉剂、收敛剂、抗真菌剂（即杀真菌剂）、抗菌剂、生长因子、草本植物提取物、抗氧化剂、类固醇或其它抗炎剂、促进伤口愈合的化合物、血管扩张剂、剥脱剂、酶、蛋白质、碳水化合物、银盐等等。其它生物活性剂包括美黑剂、美黑促进剂、皮肤平滑剂、皮肤收紧剂、抗皱剂、皮肤修复剂、抗痒剂、毛发生长剂、抗痤疮剂、脱毛剂、去角质剂、愈伤组织去除剂、除疣剂、防晒剂、驱虫剂、除臭止汗剂、毛发着色剂或漂白剂、以及去头皮屑剂。可使用任何本领域已知的其它合适的生物活性剂。在一些具体的实施例中，生物活性剂为农药诸如，例如，除草剂、杀昆虫剂和杀真菌剂。

[0110] 可使用任何合适的方法来一旦去除成孔剂，就将生物活性剂定位（即，装载）到多孔聚合物芯颗粒中。生物活性剂通常在围绕聚合物芯颗粒形成涂覆的聚合物层之前，定位在聚合物芯颗粒内。在一些实施例中，生物活性剂是液体，并且聚合物芯颗粒与该液体混合以装载生物活性剂（例如，将生物活性剂定位在聚合物芯颗粒内）。在其它实施例中，生物活性剂可溶于合适的有机溶剂或水中并且使聚合物芯颗粒暴露于所得的溶液中。通常选择所使用的任何有机溶剂使得其不溶解聚合物芯颗粒。当使用有机溶剂或水时，除生物活性剂之外，聚合物芯颗粒内可装载有至少一些有机溶剂或水。

[0111] 当生物活性剂溶解于有机溶剂或水中时，通常将浓度选择成尽可能地大以缩短将合适的量的生物活性剂装载到聚合物芯颗粒内所需的时间。生物活性剂的装载量和装载（即，定位在聚合物芯颗粒内）所需要的时间常常取决于例如用于形成聚合物芯颗粒的单体的组成、聚合物芯颗粒的刚度（例如，交联量）、以及生物活性剂对聚合物芯颗粒的相容性。装载时间常常小于 24 小时、小于 18 小时、小于 12 小时、小于 8 小时、小于 4 小时、小于 2 小时、小于 1 小时、小于 30 分钟、小于 15 分钟或小于 5 分钟。装载之后，通常通过滗析、过滤、离心或干燥将颗粒从包含生物活性剂的溶液中分离出来。

[0112] 生物活性剂的装载体积可至多达从用于形成聚合物芯颗粒的聚合产物去除的聚（丙二醇）的体积。即，生物活性剂可填充去除聚（丙二醇）后所留下的空隙。在许多实施例中，基于装载后聚合物芯颗粒的总重量计（即，聚合物芯颗粒加上所装载的生物活性剂），生物活性剂的装载量可为至多 50 重量%。在一些装载的示例聚合物芯颗粒中，生物活性剂的量可以为至多 40 重量%、至多 30 重量%、25 重量%、至多 20 重量%、至多 15 重量%、至多 10 重量%或至多 5 重量%。生物活性剂的量通常为至少 0.1 重量%、至少 0.2

重量%、至少 0.5 重量%、至少 1 重量%、至少 5 重量%或至少 10 重量%。一些装载的聚合物芯颗粒包含 0.1 重量%至 50 重量%、0.5 重量%至 50 重量%、1 重量%至 50 重量%、5 重量%至 50 重量%、1 重量%至 40 重量%、5 重量%至 40 重量%、10 重量%至 40 重量%或 20 重量%至 40 重量%的生物活性剂。因为多孔聚合物芯颗粒趋于高度交联,它们趋于甚至在装载生物活性剂后极少溶胀。即,多孔聚合物芯颗粒的平均尺寸在装载生物活性剂之前和之后是可比的。

[0113] 为了从装载的聚合物芯颗粒释放,生物活性剂通常扩散穿过围绕聚合物芯颗粒定位的涂层。扩散可例如,穿过涂层的聚合物基体内的开口、穿过涂层中的缺陷或通过任何其它机制发生。涂层的厚度和组成以及围绕聚合物复合颗粒的环境可影响生物活性材料扩散出多孔聚合物芯和穿过涂层的速率。

[0114] 根据环境和其它因素,释放可立即发生或不立即发生。即,生物活性剂的释放的开始可立即或在一段时间后开始。然而,一旦开始释放,生物活性剂的释放量通常初始最大并且然后随时间推移降低。当生物活性剂在装载的多孔聚合物芯颗粒的外部边缘浓度更大时,此类释放曲线可上升。当生物活性剂均匀地分布在芯聚合物颗粒中时,此类释放量变曲线也可上升,因为从聚合物芯颗粒的内部区域扩散需要另外的时间。

[0115] 围绕聚合物芯颗粒(在大多数情况下为装载的聚合物芯颗粒)的涂层包含热塑性聚合物、蜡或它们的混合物。可使用允许生物活性剂从多孔聚合物芯颗粒穿过涂层释放的任何合适的热塑性聚合物和/或蜡。通常选择为可溶于或可分散于水、有机溶剂或它们的混合物的热塑性聚合物材料和/或蜡。无论是热塑性聚合物材料还是蜡都不是发粘的(即,玻璃化转变温度通常为至少 20°C)。通常选择为橡胶似的且不易碎的热塑性聚合物。热塑性聚合物通常为线型聚合物,并且不交联或以使得它仍可溶解于或分散于水、有机溶剂或它们的混合物中的低的量交联。

[0116] 通过由包含热塑性聚合物和/或蜡的涂料溶液的沉积可形成涂层。即,将热塑性聚合物和/或蜡溶解于合适的液体介质中。如果生物活性剂是非极性化合物(例如,疏水性化合物),则常常可优选使用极性液体诸如水、极性有机溶剂或它们的混合物来制备用于形成涂层的涂料溶液;选择可溶于极性液体的热塑性聚合物和/或蜡。相反地,如果生物活性剂是极性化合物(例如,亲水性化合物),则常常可优选使用非极性液体诸如非极性有机溶剂制备涂料溶液;可选择可溶于非极性有机溶剂的热塑性聚合物。

[0117] 另选地,通过由包含热塑性聚合物和/或蜡的涂料分散体的沉积可形成涂层。在许多实施例中,将热塑性聚合物和/或蜡分散于水中。此类水基分散体可与极性或非极性生物活性剂一起使用。即,如果分散体具有足够高的重量%的固含量(例如,大于 10 重量%、大于 20 重量%、或大于 25 重量%、或大于 30 重量%),则生物活性剂从多孔芯颗粒的提取可被最小化,而不管生物活性剂的极性如何。

[0118] 选择涂料溶液或涂料分散体的组成,使得在热塑性聚合物和/或蜡的沉积期间,不会有显著量的生物活性剂从装载的聚合物芯颗粒中被提取出来。在一些实施例中,涂料溶液或涂料分散体从装载的聚合物芯颗粒提取少于 10 重量%、少于 5 重量%、少于 3 重量%、少于 2 重量%或少于 1 重量%的生物活性剂。

[0119] 在一些实施例中,生物活性剂是极性化合物,并且涂料溶液包含非极性有机溶剂诸如,例如,烷烃(例如,戊烷、己烷或环己烷)、苯、甲苯、酮(例如,丙酮、甲基乙基酮或甲

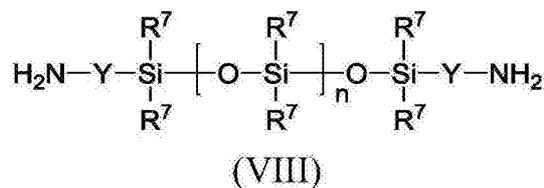
基异丁基酮)、醚(例如,乙醚或1,4-二氧六环)、氯仿、二氯甲烷等。涂料溶液中热塑性聚合物和/或蜡的量取决于它在非极性有机溶剂中的溶解度、溶液所需的粘度和涂层所需的厚度。在许多实施例中,热塑性聚合物和/或蜡以基于涂料溶液的总重量计,等于至少5重量%、至少10重量%或至少10重量%且至多50重量%、至多40重量%、至多30重量%或至多20重量%的量存在。

[0120] 当生物活性剂是极性化合物时,用于涂料溶液中的合适的热塑性聚合物包括但不限于,有机硅系热塑性聚合物、(甲基)丙烯酸酯系热塑性聚合物、烯烃系热塑性聚合物和苯乙烯系热塑性聚合物。

[0121] 合适的有机硅系热塑性聚合物包括具有至少一个式 $(-\text{Si}(\text{R}^7)_2\text{O}-)_a$ 的聚二有机硅氧烷单元的那些聚合物,其中a为等于至少3的整数,并且 $\text{R}^7$ 是烷基、卤代烷基、烯基、芳烷基、芳基或被烷基、烷氧基或卤素取代的芳基。有机硅系热塑性聚合物常常是脲系有机硅共聚物、草酰胺系有机硅共聚物、酰胺系有机硅共聚物、氨基甲酸酯系有机硅共聚物或它们的混合物。如本文所用,术语“脲系”是指具有至少一个脲键的嵌段共聚物,术语“草酰胺系”是指具有至少一个草酰胺键的嵌段共聚物,术语“酰胺系”是指具有至少一个酰胺键的嵌段共聚物,术语“氨基甲酸酯系”是指具有至少一个氨基甲酸酯键的嵌段共聚物。

[0122] 这些有机硅系热塑性聚合物常常从由式(VIII)表示的聚二有机硅氧烷二胺制备。

[0123]



[0124] 在式(VIII)中,每个 $\text{R}^7$ 独立地为烷基、卤代烷基、烯基、芳烷基、芳基或被烷基、烷氧基或卤素取代的芳基。每个Y独立地为如以上针对式(I)所定义的亚烷基、亚芳基或亚芳烷基。变量n为0到1500的整数。例如,下标n可以为至多1000、至多500、至多400、至多300、至多200、至多100、至多80或至多60的整数。n的值常常为至少40、至少45、至少50或至少55。例如,下标n可以在40至1500、40至1000、40至500、50至500、50至400、50至300、50至200、50至100、50至80、或50至60的范围内。

[0125] 对于式(VIII)的 $\text{R}^7$ 合适的烷基基团通常具有1至10个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子。示例性的烷基基团包括(但不限于)甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基和异丁基。适合于 $\text{R}^7$ 的卤代烷基基团常常在对应烷基基团中只有一部分氢原子被卤素取代。示例性的卤代烷基基团包括具有1至3个卤素原子和3至10个碳原子的氯代烷基和氟代烷基基团。适合于 $\text{R}^7$ 的烯基基团常常具有2至10个碳原子。示例性烯基基团常常具有2至8、2至6或2至4个碳原子。适合于 $\text{R}^7$ 的芳基基团常常具有6至12个碳原子。苯基是示例性的芳基基团。芳基基团可以是未取代的,或被烷基(如具有1至10个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子的烷基)、烷氧基(如具有1至10个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子的烷氧基)或卤素(如氯、溴或氟)取代。适合于 $\text{R}^7$ 的芳烷基基团常常具有被芳基基团取代的烷基基团,该烷基基团具有1至10个碳原子,该芳基基团具有6至12个碳原子。示例性的芳烷基基团包括被苯基基团取代的具有1至10个碳原子、1至

6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子的烷基基团。

[0126] 在许多实施例中,至少 50% 的  $R^7$  基团是甲基。例如,至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 98% 或至少 99% 的  $R^7$  基团可为甲基。其余的  $R^6$  基团可选自烷基(具有至少两个碳原子)、卤代烷基、芳烷基、烯基、芳基或者被烷基、烷氧基或卤素取代的芳基。例如,所有的  $R^7$  基团可为烷基(例如,甲基或乙基)或芳基(例如,苯基)。

[0127] 式 (VIII) 中每个 Y 独立地为亚烷基、亚芳烷基、亚芳基或它们的组合。可为直链或支链的示例性亚烷基常常具有 1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子。示例性的亚芳基常常具有 6 至 20 个碳原子,6 至 12 个碳原子或 6 个碳原子(即,亚苯基)。示例性的亚芳烷基常常具有 7 至 20 个碳原子、7 至 18 个碳原子、7 至 12 个碳原子。亚芳烷基常常包括连接到具有 1 至 12 个碳原子、1 至 10 个碳原子或 1 至 6 个碳原子的亚烷基的亚苯基基团。在许多实施例中,Y 是亚烷基基团。

[0128] 聚二有机硅氧烷二胺的具体示例包括(但不限于)聚二甲基硅氧烷二胺、聚二苯基硅氧烷二胺、聚三氟丙基甲基硅氧烷二胺、聚苯基甲基硅氧烷二胺、聚二乙基硅氧烷二胺、聚二乙烯基硅氧烷二胺、聚乙烯基甲基硅氧烷二胺、聚(5-己烯基)甲基硅氧烷二胺,以及它们的混合物。

[0129] 式 (VIII) 的聚二有机硅氧烷二胺可通过任何已知的方法制备,并且可具有任何合适的分子量,诸如 700 至 150,000 克/摩尔(道尔顿)范围内,1,000 至 100,000 克/摩尔范围内,5,000 至 50,000 克/摩尔范围内,或 10,000 至 40,000 克/摩尔范围内,或 20,000 至 30,000 克/摩尔范围内的重均分子量。

[0130] 合适的聚二有机硅氧烷二胺以及聚二有机硅氧烷二胺的制备方法在(例如)美国专利号 3,890,269(Martin)、4,661,577(Lane 等人)、5,026,890(Webb 等人)、5,276,122(Aoki 等人)、5,214,119(Leir 等人)、5,461,134(Leir 等人)、5,512,650(Leir 等人)和 6,355,759(Sherman 等人)中有所描述。一些聚二有机硅氧烷二胺可例如从美国加利福尼亚州托兰斯的信越有机硅美国公司(Shin Etsu Silicones of America, Inc. (Torrance, CA, USA)) 和美国宾夕法尼亚州莫里斯维尔的 Gelest 公司(Morrisville, PA, USA) 商购获得。

[0131] 可用的有机硅系有机硅聚合物的第一个示例是有机硅聚脲嵌段共聚物。有机硅聚脲嵌段共聚物是式 (VIII) 的聚二有机硅氧烷二胺(也称为有机硅二胺)、多异氰酸酯和任选的有机多胺的反应产物。如本文所用,术语“多异氰酸酯”是指具有一个以上的异氰酸酯基团的化合物。如本文所用,术语“多胺”是指具有一个以上的氨基基团(例如,伯胺基团、仲胺基团或它们的组合)的化合物。术语“有机多胺”是指不包括有机硅基团的多胺(即,多胺不具有式 (VIII))。

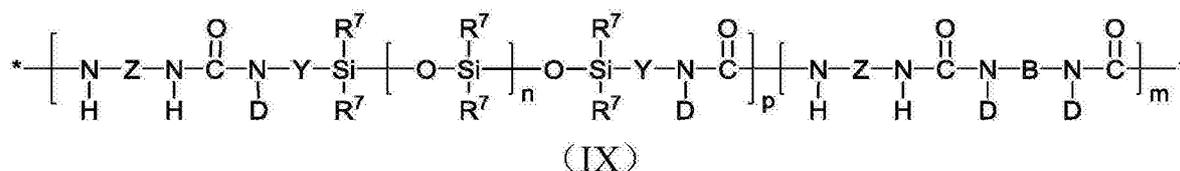
[0132] 可使用能够与上述的聚二有机硅氧烷二胺反应的任何多异氰酸酯。多异氰酸酯通常是二异氰酸酯,但可包含少量的三异氰酸酯。合适的二异氰酸酯的示例包括芳族二异氰酸酯,例如 2,6-甲苯二异氰酸酯、2,5-甲苯二异氰酸酯、2,4-甲苯二异氰酸酯、间亚苯基二异氰酸酯、对亚苯基二异氰酸酯、亚甲基二亚苯基-4,4'-二异氰酸酯、聚碳二亚胺改性的亚甲基二亚苯基二异氰酸酯、(4,4'-二异氰酸根合-3,3',5,5'-四乙基)二苯甲烷、4,4'-二异氰酸根合-3,3'-二甲氧基联苯(邻-联甲氧基苯胺二异氰酸酯)、5-氯-2,4-甲苯二异氰酸酯、1-氯甲基-2,4'-二异氰酸根合苯、间亚二甲苯基二异氰酸酯和四甲基-间亚二甲苯

基二异氰酸酯；以及脂族二异氰酸酯，例如 1,4-二异氰酸根合丁烷、1,6-二异氰酸根合己烷、1,12-二异氰酸根合十二烷和 2-甲基-1,5-二异氰酸根合戊烷；以及环脂族二异氰酸酯，例如亚甲基二亚环己基-4,4-二异氰酸酯、3-异氰酸根合甲基-3,5,5-三甲基环己基异氰酸酯（异佛尔酮二异氰酸酯），和亚环己基-1,4-二异氰酸酯。合适的三异氰酸酯的示例包括由双缩脲、异氰脲酸酯和加合物制备的那些。市售的多异氰酸酯的示例包括可以商品名 DESMODUR 和 MONDUR 得自拜耳 (Bayer) 和可以商品名 PAPI 得自美国密歇根州米兰德的陶氏塑料公司 (Dow Plastics (Midland, MI, USA)) 的多异氰酸酯系列的一些部分。

[0133] 可用的任选的有机多胺的示例包括聚氧化烯二胺诸如以商品名 D-230、D-400、D-2000、D-4000、ED-2001 和 EDR-148 从美国德克萨斯州休斯顿的亨斯迈集团 (Hunstman Corporation (Houston, TX, USA)) 商购获得的那些，聚氧化烯三胺诸如以商品名 T-403、T-3000 和 T-5000 从亨斯迈集团 (Hunstman Corporation) 商购获得的那些，亚烷基二胺诸如乙二胺，和从美国特拉华州威尔明顿的英威达特种中间体公司 (INVISTA Specialty Intermediates (Wilmington, DE, USA)) 以商品名 DYTEK (例如，DYTEK A 是 2-甲基五亚甲基二胺，并且 DYTEK EP 是 1,3-戊二胺) 商购获得的各种多胺。

[0134] 有机硅聚脲嵌段共聚物可表示为具有式 -NH-(CO)-ND- 的脲键的式 (IX) 重复单元。

[0135]



[0136] 基团  $R^7$  和 Y 以及变量 n 是与以上针对式 (VIII) 的聚二有机硅氧烷所定义的相同。每个 D 选自氢、烷基 (例如，具有 1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子的烷基)、具有 6 至 12 个碳原子的芳基 (例如，苯基) 或完成包括 B 或 Y 的环结构以形成杂环的基团。每个 D 常常为氢或烷基基团。

[0137] 式 (IX) 中每个基团 Z 等于多异氰酸酯减去多个异氰酸酯基团 (例如，减去两个异氰酸酯基团)。在许多实施例中，每个 Z 独立地为亚芳基、亚芳烷基或亚烷基。示例性的亚芳基具有 6 至 20 个碳原子，并且示例性的亚芳烷基具有 7 至 20 个碳原子。亚芳基和亚芳烷基可以是未取代的，或被烷基 (如具有 1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子的烷基)、烷氧基 (如具有 1 至 10 个碳原子、1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子的烷氧基) 或卤素 (如氯、溴或氟) 取代。亚烷基可以是直链的、支链的、环状的或它们的组合，并且可具有 1 至 20 个碳原子。在一些实施例中，Z 是 2,6-亚甲基苯基、4,4'-亚甲基二亚苯基、3,3'-二甲氧基-4,4'-亚联苯基、四甲基-间-亚二甲苯基、4,4'-亚甲基二亚环己基、3,5,5-三甲基-3-亚甲基亚环己基、1,6-六亚甲基、1,4-亚环己基、2,2,4-三甲基亚己基和它们的混合物。

[0138] 在不使用任选的有机多胺的情况下，式 (IX) 中的变量 m 等于零。如果使用了有机多胺，则式 (I) 中的变量 m 具有大于零的值。例如，m 在 0 至 1000 的范围内、在 0 至 500 的范围内、在 0 至 200 的范围内、在 0 至 100 的范围内、在 0 至 50 的范围内、在 0 至 20 的范围内或在 0 至 10 的范围内。

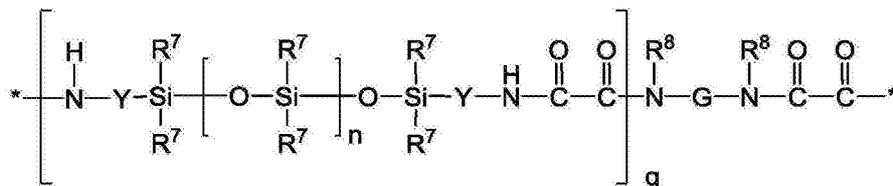
[0139] 式(I)中基团B等于多胺减去多个胺基团(例如,减去两个胺基团)。基团B常常选自亚烷基(例如,具有1至10个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子的亚烷基)、亚芳烷基、亚芳基诸如亚苯基或杂亚烷基。杂亚烷基的示例包括聚氧化亚乙基(也被称为聚(氧乙烯))、聚氧化亚丙基(也被称为聚(氧丙烯))、聚氧化四亚甲基(也被称为聚(氧四亚甲基))二价基团和它们的共聚物和混合物。

[0140] 变量p为至少为1的数字,诸如1到10、1到5或1到3。每个星号(\*)指示共聚物中重复单元与另一基团(例如由式(IX)表示的另一重复单元)的连接位点。

[0141] 可用的有机硅聚脲嵌段共聚物在例如,美国专利号5,512,650(Leir等人)、5,214,119(Leir等人)、5,461,134(Leir等人)、6,407,195(Sherman等人)、6,441,118(Sherman等人)、6,846,893(Sherman等人)和7,153,924(Kuepfer等人)以及PCT公布号WO 97/40103(Paulick等人)中有所公开。

[0142] 可用的有机硅系有机硅聚合物的第二示例是聚二有机硅氧烷-聚乙二酰胺嵌段共聚物。聚二有机硅氧烷聚乙二酰胺嵌段共聚物通常是诸如式(VIII)中示出的有机硅二胺、草酸盐化合物和有机多胺(例如,有机二胺)的反应产物。聚二有机硅氧烷聚乙二酰胺嵌段共聚物的示例在例如,美国专利申请公布号2007/0148474(Leir等人)中有描述。聚二有机硅氧烷聚乙二酰胺嵌段共聚物包含至少两个式(X)的重复单元。

[0143]



(X)

[0144] 在式(X)中,基团Y、基团R<sup>7</sup>和变量n与以上针对式(VIII)所述的相同。即,每个R<sup>7</sup>独立地为烷基、卤代烷基、芳烷基、烯基、芳基、或者被烷基、烷氧基或卤素取代的芳基。每个星号(\*)指示共聚物中重复单元与另一基团(例如由式(III)表示的另一重复单元)的连接位点。

[0145] 下标q为1到10的整数。例如,q的值常常为至多9、至多8、至多7、至多6、至多5、至多4、至多3、或至多2的整数。q的值可在1至8、1至6、或1至4的范围内。

[0146] 式(X)中的基团G为式R<sup>8</sup>HN-G-NHR<sup>8</sup>的二胺化合物减去两个氨基基团(即,-NHR<sup>8</sup>基团)而得到的残基单元。基团R<sup>8</sup>是氢或烷基(例如,具有1至10、1至6或1至4个碳原子的烷基)或R<sup>8</sup>与G和与它们共同连接的氮形成杂环基团(例如,R<sup>8</sup>HN-G-NHR<sup>8</sup>为哌嗪等)。二胺可具有伯氨或仲氨基基团。在大多数实施例中,R<sup>8</sup>是氢或烷基。在许多实施例中,二胺的两个氨基基团都是伯胺基团(即,R<sup>8</sup>基团均为氢),并且二胺具有式H<sub>2</sub>N-G-NH<sub>2</sub>结构。

[0147] 在一些实施例中,G为亚烷基、杂亚烷基、聚二有机硅氧烷、亚芳基、亚芳烷基或者它们的组合。合适的亚烷基常常具有2至10、2至6或2至4个碳原子。示例性的亚烷基基团包括亚乙基、亚丙基、亚丁基等。合适的杂亚烷基常常为聚氧化亚烷基,例如具有至少2个亚乙基单元的聚环氧乙烷、具有至少2个亚丙基单元的聚环氧丙烯、或它们的共聚物。合适的聚二有机硅氧烷包括减去了两个氨基基团的上述由式(VIII)表示的聚二有机硅氧烷

二胺。示例性的聚二有机硅氧烷包括但不限于具有亚烷基 Y 基团的聚二甲基硅氧烷。合适的亚芳烷基基团通常包含与具有 1 至 10 个碳原子的亚烷基基团键合的具有 6 至 12 个碳原子的亚芳基基团。一些示例性的亚芳烷基基团是亚苯基 - 亚烷基, 其中亚苯基与具有 1 至 10 个碳原子、1 至 8 个碳原子、1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子的亚烷基键合。如本文中针对基团 G 所用的“它们的组合”是指选自亚烷基、杂亚烷基、聚二有机硅氧烷、亚芳基和亚芳烷基中的两个或更多个基团的组合。一种组合可以是例如与亚烷基键合的亚芳烷基(如亚烷基 - 亚芳基 - 亚烷基)。在一个示例性的亚烷基 - 亚芳基 - 亚烷基组合中, 亚芳基为亚苯基, 并且每个亚烷基具有 1 至 10、1 至 6 或 1 至 4 个碳原子。

[0148] 聚二有机硅氧烷聚乙二酰胺往往不含有式  $-R^a-(CO)-NH-$  所示的基团, 其中  $R^a$  是亚烷基。共聚物材料的主链上的所有羰基氨基基团都是乙二酰胺基团(即  $-(CO)-(CO)-NH-$  基团)的一部分。也就是说, 共聚材料主链上的任何羰基基团与另一个羰基基团键合, 并且是乙二酰基基团的一部分。更具体地讲, 聚二有机硅氧烷 - 聚乙二酰胺具有多个氨基乙二酰基氨基基团。

[0149] 可用的有机硅系有机硅聚合物的第三示例是酰胺系有机硅共聚物。此类聚合物类似于脲系聚合物, 包含(具有键合到亚烷基或亚芳基基团的羰基基团的  $-(N(D)-(CO)-)$  酰胺键 - 而不是脲键  $-(N(D)-(CO)-NH-)$ )。基团 D 与以上针对式 (IX) 所定义相同, 并且常常为氢或烷基。

[0150] 酰胺系有机硅共聚物可通过多种不同的方法制备。可从上文在 (VIII) 中描述的聚二有机硅氧烷二胺开始, 通过与聚(羧酸)或聚(羧酸)衍生物诸如, 例如, 聚(羧酸)的酯反应来制备酰胺系聚合物。在一些实施例中, 酰胺系有机硅弹性体通过使聚二有机硅氧烷二胺与己二酸的二甲基水杨酸酯反应来制备。

[0151] 酰胺系有机硅弹性体的另选反应途径利用有机硅二羧酸衍生物例如羧酸酯。有机硅羧酸酯可通过有机硅氢化物(即用硅 - 氢 (Si-H) 基团封端的有机硅)与烯键式不饱和酯的硅氢化反应来制备。例如, 有机硅二氢化物可与烯键式不饱和酯(诸如例如  $CH_2=CH-(CH_2)_v-(CO)-OR$ , 其中  $-(CO)-$  表示羰基基团, 并且  $v$  是为至多 15 的整数, 并且 R 是烷基、芳基或取代的芳基基团)反应, 以获得以  $-Si-(CH_2)_{v+2}-(CO)-OR$  封端的有机硅链。 $-(CO)-OR$  基团是可与有机硅二胺、多胺或它们的组合反应的羧酸衍生物。合适的有机硅二胺和多胺已在上面进行了论述, 包括脂族二胺、芳族二胺或低聚二胺(例如乙二胺、苯二胺、二甲苯二胺、聚氧化烯二胺等)。

[0152] 另一可用类型的有机硅弹性体是氨基甲酸酯系有机硅聚合物, 例如有机硅聚脲 - 氨基甲酸酯嵌段共聚物。有机硅聚脲 - 氨基甲酸酯嵌段共聚物包括聚二有机硅氧烷二胺(也称为有机硅二胺)、二异氰酸酯和有机多元醇的反应产物。这类材料在结构上与式 (IX) 的结构非常相似, 不同的是  $-N(D)-B-N(D)-$  键被  $-O-B-O-$  键取代。此类聚合物的示例在美国专利号 5, 214, 119(Leir 等人)中进一步有所描述。这些氨基甲酸酯系有机硅聚合物以与脲系有机硅聚合物相同的方式制备, 不同的是用有机多元醇取代有机多胺。通常, 由于醇与异氰酸酯之间的反应比胺与异氰酸酯之间的反应慢, 所以使用了催化剂。催化剂常常为含锡的化合物。

[0153] 在生物活性剂是极性的(例如, 亲水性)时, 用于涂料溶液的另一类型的热塑性聚合物是(甲基)丙烯酸酯系聚合物。在许多实施例中, 用于形成(甲基)丙烯酸酯系聚合物

的单体是(甲基)丙烯酸烷基酯。例如,至少 90 重量%、至少 95 重量%、至少 98 重量%、至少 99 重量%或 100 重量%的单体是(甲基)丙烯酸烷基酯。这些聚合物可溶解于有机溶剂诸如,例如,甲苯、苯、烷烃(例如,戊烷、环己烷或己烷)和氯化溶剂诸如氯仿和二氯甲烷。

[0154] (甲基)丙烯酸烷基酯通常是具有带有 1 至 20 个碳原子的烷基基团的那些。烷基基团可以是直链、支链、环状的,或者是它们的组合。合适的示例包括但不限于,(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸正丙酯、(甲基)丙烯酸异丙酯、(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)丙烯酸正戊酯、(甲基)丙烯酸异戊基酯、(甲基)丙烯酸 2-甲基丁基酯、(甲基)丙烯酸正己酯、(甲基)丙烯酸环己酯、(甲基)丙烯酸 4-甲基-2-戊酯、(甲基)丙烯酸 2-甲基己酯、(甲基)丙烯酸 3,3,5-三甲基环己酯、(甲基)丙烯酸异冰片酯、(甲基)丙烯酸 2-乙基己基酯、(甲基)丙烯酸正辛基酯、(甲基)丙烯酸异辛基酯、(甲基)丙烯酸 2-辛基酯、(甲基)丙烯酸异壬酯、(甲基)丙烯酸异戊酯、(甲基)丙烯酸正癸酯、(甲基)丙烯酸异癸酯、(甲基)丙烯酸 2-丙基庚基酯、(甲基)丙烯酸异十三烷基酯、(甲基)丙烯酸异十八烷基酯、(甲基)丙烯酸十八烷基酯、(甲基)丙烯酸 2-辛基癸基酯、(甲基)丙烯酸十二烷基酯、(甲基)丙烯酸月桂酯和(甲基)丙烯酸十七烷基酯。在许多实施例中,(甲基)丙烯酸烷基酯是甲基丙烯酸烷基酯。

[0155] 甲基丙烯酸烷基酯趋于比丙烯酸烷基酯具有更高的玻璃化转变温度,并且因此更合适用于制备(甲基)丙烯酸酯系聚合物。然而,一些丙烯酸烷基酯可被包括在(甲基)丙烯酸酯中,只要玻璃化转变温度为至少 20°C、至少 40°C、至少 50°C、至少 60°C、至少 80°C 或至少 100°C。(甲基)丙烯酸酯聚合物的具体示例包括各种均聚物诸如,例如,聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)和聚甲基丙烯酸丁酯以及各种共聚物诸如,例如,聚(甲基丙烯酸丁酯)-共-聚(甲基丙烯酸异丁酯)等等。此类聚合物可例如从美国宾夕法尼亚州沃灵顿的 Polysciences 公司(Warrington, PA, USA) 获得。

[0156] 可使用任何合适的分子量的(甲基)丙烯酸酯系聚合物。分子量应为足以形成膜那么高,但不应太高使得(甲基)丙烯酸酯系聚合物难以溶解于有机溶剂或使所得溶液具有太高而不能沉积在多孔芯聚合物颗粒上的粘度。重均分子量常常为至少 1,000 道尔顿(克/摩尔)、至少 2,000 道尔顿、至少 5,000 道尔顿、至少 10,000 道尔顿或至少 20,000 道尔顿。重均分子量可为例如至多 500,000 道尔顿或更高、至多 400,000 道尔顿、至多 200,000 道尔顿或至多 100,000 道尔顿。

[0157] 在所装载的生物活性剂为极性化合物的其它实施例中,涂料溶液可包含溶解于有机溶剂诸如甲苯、苯、烷烃、醇等的蜡。蜡可为天然存在或合成材料。示例蜡包括但不限于,动物蜡诸如蜂蜡和羊毛脂、植物蜡诸如卡洛巴蜡、石油蜡诸如石蜡和氢化油诸如氢化植物油。示例氢化油包括氢化的蓖麻油,诸如以商品名 CASTORWAX 从美国印第安纳州印第安纳波利斯的凡特鲁斯公司(Vertellus(Indianapolis, IN, USA)) 商购获得的那种。其它的蜡包括低密度的聚乙烯诸如,例如具有式  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$  结构的那些,其中 m 在约 50 至 100 的范围内。

[0158] 在其它实施例中,生物活性剂是非极性化合物(例如,疏水性化合物)并且涂料溶液包含溶解于水或极性有机溶剂的热塑性聚合物,该有机溶剂诸如,例如,醇(例如,甲醇、

乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇等等)、四氢呋喃、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、二氯甲烷、碳酸亚丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮等。在许多实施例中,涂料溶液包含水和/或醇。溶液中热塑性聚合物的量取决于溶液期望的粘度和水和/或极性有机溶剂中热塑性聚合物的溶解度。在许多实施例中,热塑性聚合物以基于热塑性聚合物溶液的总重量计,以等于至少 5 重量%、至少 10 重量%或至少 15 重量%且至多 50 重量%、至多 40 重量%、至多 30 重量%或至多 20 重量%的量存在。

[0159] 合适的热塑性聚合物包括但不限于,聚(N-乙烷基吡咯烷酮)、具有酸性基团的(甲基)丙烯酸酯系聚合物(诸如如上所述(甲基)丙烯酸烷基酯和(甲基)丙烯酸的共聚物)、聚酯、聚酰胺和聚乙烯醇。重均分子量常常为至少 1,000 道尔顿、至少 2,000 道尔顿、至少 5,000 道尔顿或至少 10,000 道尔顿。重均分子量可为至多 500,000 道尔顿或更高。例如,重均分子量可为至多 300,000 道尔顿、至多 200,000 道尔顿、至多 100,000 道尔顿、至多 50,000 道尔顿、至多 20,000 道尔顿。一些此类热塑性聚合物可例如从美国宾夕法尼亚州沃灵顿的 Polysciences 公司(Warrington, PA, USA) 获得。

[0160] 在其它实施例中,可使用涂料分散体形成涂层。涂料分散体常常为蜡和/或热塑性聚合物的水基分散体。热塑性聚合物的示例水基分散体包含苯氧基树脂(聚羟基醚),诸如由表氯醇和双酚 A 形成的那些。此类水基分散体可从 InChemRex 公司以商品名 PKHW(例如,PKHW 34、PKHW 35 和 PKHW 38) 商购获得。蜡分散体通常包含具有允许分散于水中的亲水性基团的蜡。示例包括聚乙烯、石蜡、卡洛巴蜡等等的分散体。此类材料可以商品名 SYNCERA 从美国密歇根州马斯基根的百瑞美公司(Paramelt(Muskegon, MI, USA)),以商品名 LIQUITRON 从美国伊利诺伊州麦库克的路博润先进材料公司(Lubrizol Advanced Materials, Inc. (McCook, IL, USA)) 和以商品名 CARNAUBA MILK 从美国佛罗里达州水城的 Koster Keunen 公司(Watertown, CT, USA) 商购获得。这些分散体常常具有 10 重量%至 60 重量%、20 重量%至 50 重量%或 30 重量%至 40 重量%范围内的固体百分比。高百分比固含量的水基分散体往往不利于从多孔聚合物芯提取生物活性剂,即使在生物活性剂可溶于水时。

[0161] 可使用任何合适的方法围绕聚合物芯颗粒沉积涂层。在大多数实施例中,多孔聚合物芯颗粒在沉积涂层时包含所装载的生物活性剂。即,涂层围绕装载的聚合物芯颗粒形成。将涂料溶液或涂料分散体与多孔聚合物芯颗粒(例如,装载的聚合物芯颗粒)混合。在充分混合后,去除溶剂以提供涂层。如果聚合物芯颗粒装载有生物活性剂,则所得颗粒是聚合物复合颗粒。

[0162] 对于聚合物复合颗粒的许多实施例,涂层作为壳层围绕多孔聚合物芯颗粒。换句话说,聚合物复合颗粒为芯-壳聚合物颗粒。在释放生物活性剂之前,多孔聚合物复合颗粒具有芯壳结构,其中多孔聚合物芯颗粒包含所装载的生物活性剂。在一些实施例中,壳层(涂层)围绕单个多孔聚合物芯颗粒。即,多孔聚合物复合颗粒包含单个多孔聚合物芯颗粒。然而,在其它实施例中,壳围绕多个聚合物芯颗粒。即,聚合物复合颗粒将多个聚合物芯颗粒包含在公共壳层(涂层)内。

[0163] 聚合物芯颗粒,包括装载的聚合物芯颗粒,不是发粘的。这将增加在施加涂层之前或施加涂层期间,多个聚合物芯颗粒将不粘附在一起的可能性。即,多孔芯颗粒缺乏粘著性可增加涂层将围绕单个聚合物芯颗粒定位而不围绕多个聚合物芯颗粒定位的可能性。

[0164] 通过将涂料溶液或涂料分散体与多孔聚合物芯颗粒（例如，装载的聚合物芯颗粒）混合形成涂层。涂料溶液或涂料分散体可具有允许与聚合物芯颗粒良好混合的任何期望的固体百分比。在许多实施例中，最大的固体百分比常常对应于具有可泵送的最高粘度的涂料溶液或分散体。高固体可为期望的，因为在形成涂层的过程中，需要去除较少的溶剂或水。然而，如果固体百分比过高，则涂层将更可能围绕多个聚合物芯颗粒。在许多实施例中，使用稀释涂料溶液或涂料分散体以增加形成包含单个聚合物芯颗粒的聚合物复合颗粒的可能性。

[0165] 涂料溶液或涂料分散体常常包含至少 5 重量%、至少 10 重量%、至少 15 重量%或至少 20 重量%的固体。固体重量百分比对应于涂料溶液或涂料分散体中热塑性聚合物和/或蜡的重量百分比。固体重量百分比可为至多 70 重量%或甚至更高、至多 60 重量%、至多 50 重量%、至多 40 重量%或至多 30 重量%。例如，固体重量百分比可在 10 重量%至 70 重量%、20 重量%至 60 重量%、20 重量%至 50 重量%、或 20 重量%至 40 重量%的范围内。

[0166] 可导致围绕聚合物芯颗粒的具有相对一致的厚度的涂层形成的喷雾干燥（喷雾涂覆和干燥）或类似工艺诸如流化床涂覆和干燥常常被认为是优选的。如果适当地选择条件，则可使用这些工艺提供具有单个而不是多个多孔聚合物芯颗粒的聚合物复合颗粒。即，聚合物复合颗粒具有其中涂层围绕单个多孔聚合物芯颗粒的芯-壳构造。

[0167] 使用喷雾干燥，将聚合物芯颗粒（例如，装载有生物活性剂的聚合物芯颗粒）与涂料溶液或涂料分散体混合以形成浆液。然后将该浆液泵送到包含喷雾器的干燥室以形成小滴和干燥气体。一些常见雾化类型包括转动轮（离心）喷雾、单流体/压力喷嘴（液压式）喷雾、双流流体喷嘴（气动式）喷雾和超声喷雾。可通过各种方法收集为经干燥的聚合物复合颗粒的产物，诸如通过重力或通过使用旋风除尘器、过滤器和滤袋、静电分离等。

[0168] 虽然可使用任何合适的雾化工艺，但常常使用双流喷嘴喷雾器。使用这些喷雾器，将第一流体（例如，浆液）泵送通过小孔，并且靠近小孔供应通常为空气或氮气的第二流体以进一步雾化第一流体。增加第二流体与第一流体的比率通常降低浆液小滴尺寸并且增加在涂层内具有单个聚合物芯颗粒的可能性。

[0169] 双流系统可具有内部混合（在离开最后孔之前将第二流体引入第一流体）或外部混合（在第一流体离开最后孔之后引入第二流体）。相对于第一流体，可使用多种不同构型引入第二流体。例如，构型可为圆形喷雾（围绕第一流体孔的第二流体的同心环）、锥形/中空喷雾、角形/平喷雾、旋流喷雾等。具有这些不同构型的喷雾器可从多个供应商诸如美国伊利诺伊州惠顿的喷雾系统公司（Spraying Systems Co. (Wheaton, IL, USA)）获得。

[0170] 对于本体干燥气体流入和流出干燥室的流动，可使用多个选项。为了保持足够的热能并且提供具有足够的干燥能力（例如，低露点）的干燥气体，通常将干燥气体连续地循环通过干燥室。相对于雾化小滴（输入材料），干燥气体的流动模式的主要类型为并流流动、逆流流动和混合流动。并流流动涉及输入材料与本体干燥气体在相同方向上移动；这常常体现为在喷雾（例如，朝下喷雾）后，输入材料与朝下移动的本体干燥气体一起立即朝下移动。逆流流动涉及输入材料在与本体干燥气体相反的方向上移动；这常常体现为在雾化（例如，朝下喷雾）后，在本体干燥气体朝上移动的同时，输入材料立即朝下移动。混合流动是并流流动和逆流流动的组合，其中在一些区域，输入材料在与本体干燥气体相同的方向上移动，但在其它区域在相反的方向上移动。当在朝上方向上雾化输入材料时，最通常看到

这种流动模式,其中输入材料初始利用通过雾化施加到其上的能量朝上移动,但随后被重力朝下拉动。因为输入材料在两个方向上移动,本体干燥气体将在一些地方随输入材料移动并且在其它地方逆输入材料移动,无论本体干燥气体朝下或朝上移动。

[0171] 通常基于装载的聚合物芯颗粒和涂料溶液或分散体的组成来选择干燥温度。在许多实施例中,干燥室的出口处的本体干燥气体具有在浆液中(在涂料溶液或分散体中)使用的水或有机溶剂的沸点附近的温度以确保发生了足够的干燥。然而,这的确使得干燥固体达到了接近水或有机溶剂的沸点的温度。在大多数情况下,这可为有利的,因为它将残余液体最小化,从而可使得流动性改善,来自存在的挥发性有机溶剂的危害降低并且不必要的质量块减少。

[0172] 然而,对于一些聚合物复合颗粒,使用这种高干燥温度可能不是期望的。这样的情形可以为,例如,其中聚合物复合颗粒的任意组分具有接近包含在浆液中水或有机溶剂的沸点的玻璃化转变温度、熔融温度或分解温度。具体地,必须小心以防止生物活性剂从聚合物复合颗粒释放或将该释放最小化。在这种情况下,干燥温度通常降低到聚合物复合颗粒可发生任何不期望的变化的温度以下。可在较低的温度下完成干燥,例如,通过增加在干燥室的停留时间,增加干燥气体的流速,降低蒸发负荷或修改流动模式。

[0173] 可围绕多孔聚合物芯颗粒定位多个涂层。通常,可添加多层以提供更厚的涂层或改变生物活性剂从多孔聚合物复合颗粒释放的特征。如果使用了多个涂层,则通常将它们选择为彼此可相容的。在许多实施例中,使用相同的热塑性材料和/或蜡形成多个涂层。

[0174] 涂层可具有任何期望的厚度。在一些实施例中,厚度为至少 0.1 微米、至少 0.2 微米、至少 0.5 微米、至少 0.75 微米或至少 1.0 微米。厚度可为至多 5 微米或更高、至多 4 微米、至多 3 微米或至多 2 微米。通常可通过涂层的厚度控制聚合物复合颗粒内生物活性剂的释放曲线。即,厚度越大,生物活性剂穿过涂层的释放速率越慢。另一方面,通过降低涂层的厚度可增加生物活性剂的释放速率。

[0175] 作为喷雾干燥或类似工艺的替代形式,可将聚合物芯颗粒(例如,装载的聚合物芯颗粒)和涂料溶液或涂料分散体的混合物铺展为薄层以用于干燥的目的。可使用任何合适的干燥方法。然后可使干燥层破裂以提供聚合物复合颗粒。例如,可将干燥层放置于共混机内以使颗粒彼此分离。薄层的固体百分比通常相对地低以降低在同一多孔聚合物复合颗粒内具有多个聚合物芯颗粒的可能性。当相对均一的涂层厚度不是必要的时或在需要多个涂料厚度以为生物活性剂提供更宽的分布的情况下,可使用这种方法。另外,当具有多个聚合物芯颗粒被同一涂层围绕以提供释放速率的分布是有利的时,可使用这种方法。

[0176] 聚合物复合颗粒通常包含基于多孔聚合物复合颗粒的总重量计,至少 20 重量%的多孔聚合物芯颗粒、至少 0.1 重量%的生物活性剂和至少 10 重量%的涂层。在一些实例中,聚合物复合颗粒可包含至少 30 重量%的多孔聚合物芯颗粒、至少 0.5 重量%的生物活性剂和至少 20 重量%的涂层。在其它实例中,聚合物复合颗粒可包含至少 40 重量%的多孔聚合物芯颗粒、至少 1 重量%的生物活性剂和至少 30 重量%的涂层。

[0177] 聚合物复合颗粒通常包含至多 90 重量%的多孔聚合物芯颗粒、至多 40 重量%的生物活性剂和至多 80 重量%的涂层。在一些示例中,聚合物复合颗粒可包含至多 80 重量%的多孔聚合物芯颗粒、至多 30 重量%的生物活性剂和至多 70 重量%的涂层。在其它实例中,聚合物复合颗粒可包含至多 70 重量%的多孔聚合物芯颗粒、至多 20 重量%的生物活性

剂和至多 60 重量%的涂层。

[0178] 在一些实施例中,聚合物复合颗粒包含 20 重量%至 90 重量%的多孔聚合物芯颗粒、0.1 重量%至 40 重量%的生物活性剂和 10 重量%至 80 重量%的涂层。在一些实例中,聚合物复合颗粒包含 30 重量%至 80 重量%的多孔聚合物颗粒、0.1 重量%至 40 重量%的生物活性剂和 20 重量%至 70 重量%的涂层。在其它实例中,聚合物复合颗粒包含 40 重量%至 70 重量%的多孔聚合物颗粒、1 重量%至 40 重量%的生物活性剂和 30 重量%至 60 重量%的涂层。

[0179] 可在各种应用中直接使用多孔复合颗粒来储存和递送各种生物活性剂。可单独使用这些多孔复合颗粒来提供生物活性剂的递送。例如,可将多孔复合颗粒放置于植物附近的地面以释放生物活性剂。另选地,多孔复合颗粒可放置于各种组合物诸如药物、洗剂、凝胶、霜膏、膏剂、液体等中以随时间提供生物活性剂的释放。此类组合物可包含至多 50 重量%或更多的多孔聚合物复合颗粒。

[0180] 在一些实施例中,聚合物复合颗粒与聚合物粘合剂组合以制备涂料组合物。涂料组合物可施用至任何合适的基材表面。合适的粘合剂包括例如,聚氨酯、聚丙烯酸酯、聚(乙二醇)、聚酯、聚(乳酸)、藻酸、纤维素或纤维素衍生物等等。粘合剂可为线性的或可为交联的。在一些实施例中,选择可与存在于多孔聚合物复合颗粒的涂层上、基材上或两者上的基团化学反应的粘合剂。

[0181] 常常将涂料组合物中粘合剂的量选择为足以在基材上形成膜但不够覆盖聚合物复合颗粒的表面上全部孔的量。通常,涂料组合物包含至多 85 重量%或更多的聚合物复合颗粒。例如,涂料组合物可包含至多 80 重量%、至多 70 重量%或至多 60 重量%的聚合物复合颗粒。涂料组合物通常包含至少 10 重量%、至少 20 重量%、至少 30 重量%或至少 40 重量%的聚合物复合颗粒。在一些实施例中,涂料包含基于涂料组合物的总重量计,20 重量%至 85 重量%、40 重量%至 85 重量%、50 重量%至 85 重量%、或 60 重量%至 85 重量%的聚合物复合颗粒。添加更多的聚合物复合颗粒趋于增加可被储存和递送生物活性剂的量。

[0182] 涂层组合物可以涂覆到任何合适的基材。在一些实施例中,基材是多孔的。例如,基材可为纤维的并且纤维基材可为织造材料或非织造材料。聚合物复合颗粒可分布在纤维基材的表面上、分布在整个纤维基材中或两者均有。用于纤维基材的纤维可由任何合适的材料构造并且常常是一种或多种材料的组合。在一些实施例中,用于纤维基材中的纤维的至少一种具有可与用于包含聚合物复合颗粒的涂料组合物的聚合物粘合剂相互作用的基团。

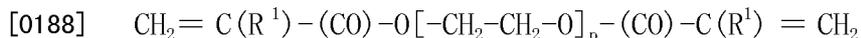
[0183] 在另一方面,提供了多层聚合物颗粒。这种颗粒类似于上述的复合聚合物颗粒,不同的是无生物活性剂定位于聚合物芯颗粒内。多层聚合物颗粒是无需用生物剂装载聚合物芯颗粒而制备的一种颗粒,或是在生物活性剂从复合聚合物颗粒完全释放后保留的颗粒。

[0184] 多层聚合物颗粒包括 a) 多孔聚合物芯和 b) 围绕多孔聚合物芯的涂层,其中涂层包含热塑性聚合物、蜡或它们的混合物。多孔聚合物芯包含反应混合物的聚合产物,该反应混合物包括 i) 第一相和 ii) 分散于第一相中的第二相,其中第一相的体积大于第二相的体积。第一相包括 1) 水和溶解于水中的多糖,或 2) 表面活性剂和式 (I) 的化合物

[0185]  $\text{HO}(-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$

[0186] (I)

[0187] 其中变量 n 是等于至少 1 的整数。第二相包括 1) 包含式 (II) 的第一单体的单体组合物



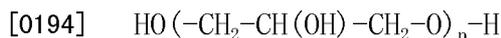
[0189] (II)

[0190] 其中 p 是等于至少 1 的整数并且 R<sup>1</sup> 是氢或烷基, 和 2) 聚(丙二醇), 其具有至少 500 克 / 摩尔的重均分子量, 其中将聚(丙二醇) 从聚合产物移除以提供多孔聚合物芯。

[0191] 用于形成多层聚合物颗粒的所有的组分和方法与针对复合颗粒所描述的那些相同, 不同的是未使用生物活性剂。

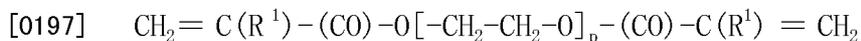
[0192] 提供了复合聚合物颗粒或使用复合聚合物颗粒递送生物活性剂的方法的各种实施例。

[0193] 实施例 1 是一种聚合物复合颗粒, 该颗粒包括 a) 多孔聚合物芯, b) 定位于多孔聚合物芯内的生物活性剂, 其中生物活性剂未共价键合到多孔聚合物芯, 和 c) 围绕多孔聚合物芯的涂层, 其中所述涂层包含热塑性聚合物、蜡或其混合物。多孔聚合物芯包含反应混合物的聚合产物, 该反应混合物包括 i) 第一相和 ii) 分散于第一相中的第二相, 其中第一相的体积大于第二相的体积。第一相包括 1) 水和溶解于水中的多糖, 或 2) 表面活性剂和式 (I) 的化合物



[0195] (I)

[0196] 其中变量 n 是等于至少 1 的整数。第二相包括 1) 包含式 (II) 的第一单体的单体组合物



[0198] (II)

[0199] 其中 p 是等于至少 1 的整数并且 R<sup>1</sup> 是氢或烷基, 和 2) 聚(丙二醇), 其具有至少 500 克 / 摩尔的重均分子量, 其中将聚(丙二醇) 从聚合产物移除以提供多孔聚合物芯。

[0200] 实施例 2 是根据实施例 1 所述的聚合物复合颗粒, 其中聚合物复合颗粒具有芯-壳构型, 其中芯为多孔聚合物芯并且壳为涂层。

[0201] 实施例 3 是根据实施例 1 或 2 所述的聚合物复合颗粒, 其中第一相包含水和基于第一相的总重量计 10 重量% 至 30 重量% 的多糖。将多糖溶解于水中。

[0202] 实施例 4 是根据实施例 1 或 2 所述的聚合物复合颗粒, 其中第一相包含非离子表面活性剂和式 (I) 的化合物。

[0203] 实施例 5 是根据实施例 4 所述的聚合物复合物, 其中式 (I) 的化合物是甘油。

[0204] 实施例 6 是根据实施例 1 至 5 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中所述单体组合物还包含具有一个(甲基)丙烯酰基团的第二单体。

[0205] 实施例 7 是根据实施例 1 至 6 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中单体组合物还包含式 (III) 的第二单体。



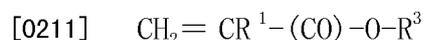
[0207] (III)

[0208] 在式 (III) 中, R<sup>1</sup> 是氢或甲基; Y 是单键、亚烷基、氧化亚烷基或聚(氧化亚烷基);

并且 R<sup>2</sup>是碳环基团或杂环基团。

[0209] 实施例 8 是根据实施例 6 或 7 所述的聚合物复合颗粒,其中式 (III) 的第二单体是 (甲基)丙烯酸苄酯、(甲基)丙烯酸 2-苯氧乙酯、(甲基)丙烯酸异冰片酯、(甲基)丙烯酸四氢糠酯、(甲基)丙烯酸 3,3,5-三甲基环己酯或乙氧基化的壬基苯酚丙烯酸酯。

[0210] 实施例 9 是根据实施例 1 至 8 所述的聚合物复合颗粒,其中单体组合物还包含式 (IV) 的第二单体。

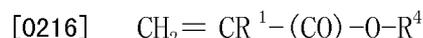


[0212] (IV)

[0213] 在式 (IV) 中, R<sup>1</sup>是氢或甲基; R<sup>3</sup>是直链或支链的烷基。

[0214] 实施例 10 是根据实施例 9 所述的聚合物复合颗粒,其中式 (IV) 的第二单体是 (甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸正丙酯、(甲基)丙烯酸异丙酯、(甲基)丙烯酸正丁酯、(甲基)丙烯酸异丁酯、(甲基)丙烯酸正戊酯、(甲基)丙烯酸 2-甲基丁酯、(甲基)丙烯酸正己酯、(甲基)丙烯酸 4-甲基-2-戊基酯、(甲基)丙烯酸 2-乙基己基酯、(甲基)丙烯酸 2-甲基己基酯、(甲基)丙烯酸正辛基酯、(甲基)丙烯酸异辛基酯、(甲基)丙烯酸 2-辛基酯、(甲基)丙烯酸异壬酯、(甲基)丙烯酸异戊酯、(甲基)丙烯酸正癸酯、(甲基)丙烯酸异癸酯、(甲基)丙烯酸 2-丙基庚基酯、(甲基)丙烯酸异十三烷基酯、(甲基)丙烯酸异十八烷基酯、(甲基)丙烯酸十八烷基酯、(甲基)丙烯酸 2-辛基癸基酯、(甲基)丙烯酸十二烷基酯、(甲基)丙烯酸月桂酯或 (甲基)丙烯酸十七烷基酯。

[0215] 实施例 11 是根据实施例 1 至 10 所述的聚合物复合颗粒,其中单体组合物还包含式 (V) 的第二单体。



[0217] (V)

[0218] 在式 (V) 中, R<sup>1</sup>是氢或甲基; R<sup>4</sup>是被一个或多个羟基基团取代的烷基或式 - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 的基团,其中 q 是等于至少 1 的整数。

[0219] 实施例 12 是根据实施例 11 所述的聚合物复合颗粒,其中式 (V) 的单体是 (甲基)丙烯酸 2-羟乙酯、(甲基)丙烯酸 2-羟丙酯、(甲基)丙烯酸 3-羟丙酯和 (甲基)丙烯酸 4-羟丁酯)、(甲基)丙烯酸 2-羟丁酯、单 (甲基)丙烯酸聚乙二醇酯或单 (甲基)丙烯酸乙二醇酯。

[0220] 实施例 13 是根据实施例 1 至 11 中任一项所述的聚合物复合颗粒,其中单体组合物还包含式 (VI) 的第二单体。



[0222] (VI)

[0223] 在式 (VI) 中, R<sup>1</sup>是氢或甲基; R<sup>5</sup>是被至少一个羟基基团取代的亚烷基; 并且 Ar 是具有 6 至 10 个碳原子的芳基基团。

[0224] 实施例 14 是根据实施例 13 所述的聚合物复合颗粒,其中式 (VI) 的第二单体是 (甲基)丙烯酸 2-羟基-2-苯氧基丙酯。

[0225] 实施例 15 是根据实施例 1 至 14 中任一项所述的聚合物复合颗粒,其中所述单体组合物还包含式 (VII) 的第二单体或其盐。

[0226]  $\text{CH}_2 = \text{CR}^1 - (\text{CO}) - \text{O} - \text{R}^6 - \text{SO}_3\text{H}$

[0227] (VII)

[0228] 在式 (VIII) 中,  $\text{R}^1$  是氢或甲基; 并且  $\text{R}^6$  是亚烷基。

[0229] 实施例 16 是根据实施例 15 所述的聚合物复合颗粒, 其中式 (VII) 的第二单体是 (甲基) 丙烯酸磺乙酯或 (甲基) 丙烯酸磺丙酯。

[0230] 实施例 17 是根据实施例 1 至 6 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中所述单体组合物还包含式 (II) 的单体、式 (III) 的单体和式 (VII) 的单体或其盐。

[0231]  $\text{CH}_2 = \text{CR}^1 - (\text{CO}) - \text{O} - \text{Y} - \text{R}^2$

[0232] (III)

[0233]  $\text{CH}_2 = \text{CR}^1 - (\text{CO}) - \text{O} - \text{R}^6 - \text{SO}_3\text{H}$

[0234] (VII)

[0235] 在式 (III) 中,  $\text{R}^1$  是氢或甲基;  $\text{Y}$  是单键、亚烷基、氧化亚烷基或聚(氧化亚烷基); 并且  $\text{R}^2$  是碳环基团或杂环基团。在式 (VII),  $\text{R}^1$  是氢或甲基; 并且  $\text{R}^6$  是亚烷基。

[0236] 实施例 18 是根据实施例 17 所述的聚合物复合颗粒, 其中所述单体组合物包含 20 重量%至 80 重量%的式 (II) 的单体、20 重量%至 80 重量%的式 (III) 的单体和 1 重量%至 20 重量%的式 (VII) 的单体。

[0237] 实施例 19 是根据实施例 18 所述的聚合物复合颗粒, 其中所述单体组合物包含 40 重量%至 60 重量%的式 (II) 的单体、40 重量%至 60 重量%的式 (III) 的单体和 1 重量%至 10 重量%的式 (VII) 的单体。

[0238] 实施例 20 是根据实施例 1 至 18 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中聚合物芯具有在 1 微米至 200 微米范围内的平均直径。

[0239] 实施例 21 是根据实施例 20 所述的聚合物复合颗粒, 其中聚合物芯具有平均尺寸在 1 纳米至 200 纳米范围内的孔。

[0240] 实施例 22 是根据实施例 1 至 21 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中所述生物活性剂是除草剂、杀昆虫剂、杀真菌剂或它们的混合物。

[0241] 实施例 23 是根据实施例 1 至 22 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中涂层包含有机硅系热塑性聚合物、(甲基) 丙烯酸酯系热塑性聚合物、烯烃系热塑性聚合物、苯乙烯系热塑性聚合物或苯氧基系树脂。

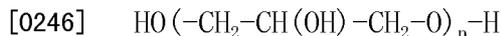
[0242] 实施例 24 是根据实施例 1 至 22 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中所述涂层包含动物蜡、植物蜡、石油蜡、氢化植物油或聚乙烯。

[0243] 实施例 25 是根据实施例 1 至 24 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中所述涂层具有在 0.1 微米至 5 微米范围内的厚度。

[0244] 实施例 26 是根据实施例 1 至 24 中任一项所述的聚合物复合颗粒, 其中聚合物复合颗粒包含 20 重量%至 90 重量%的多孔聚合物芯、0.1 重量%至 40 重量%的生物活性剂和 10 重量%至 80 重量%的涂层。

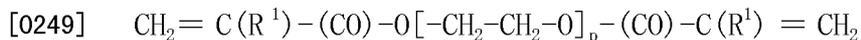
[0245] 实施例 27 是一种递送生物活性剂的方法。该方法包括提供一种聚合物复合颗粒, 该颗粒包括 a) 多孔聚合物芯, b) 定位于多孔聚合物芯内的生物活性剂, 其中生物活性剂未共价键合到多孔聚合物芯, 和 c) 围绕多孔聚合物芯的涂层, 其中所述涂层包含热塑性聚合物、蜡或其混合物。该方法还包括通过穿过涂层扩散而从聚合物复合颗粒释放生物活性剂。

多孔聚合物芯包含反应混合物的聚合产物,该反应混合物包括 i) 第一相和 ii) 分散于第一相中的第二相,其中第一相的体积大于第二相的体积。第一相包括 1) 水和溶解于水中的多糖,或 2) 表面活性剂和式 (I) 的化合物



[0247] (I)

[0248] 其中变量 n 是等于至少 1 的整数。第二相包括 1) 包含式 (II) 的第一单体的单体组合物



[0250] (II)

[0251] 其中 p 是等于至少 1 的整数并且 R<sup>1</sup>是氢或烷基,和 2) 聚(丙二醇),其具有至少 500 克/摩尔的重均分子量,其中将聚(丙二醇)从聚合产物移除以提供多孔聚合物芯。

[0252] 实施例 28 是根据实施例 27 所述的方法,其中所述第一相包含水和基于第一相的总重量计为 10 重量%至 30 重量%的多糖。

[0253] 实施例 29 是根据实施例 27 所述的方法,其中第一相包含式 (I) 的化合物和非离子表面活性剂。

[0254] 实施例 30 是根据实施例 27 至 29 中任一项所述的方法,其中提供聚合物复合颗粒包含形成多孔聚合物芯;将生物活性剂定位在多孔聚合物芯内以形成装载的聚合物颗粒;以及围绕装载的聚合物颗粒沉积涂层。

[0255] 实施例 31 是根据实施例 30 所述的方法,其中沉积涂层包括制备涂料溶液或涂料分散体,将装载的聚合物颗粒与涂料溶液或涂料分散体混合以形成浆液,以及通过喷雾干燥或流化床干燥使浆液干燥。

[0256] 实施例 32 是根据实施例 27 至 31 中任一项所述的方法,其中聚合物复合颗粒具有芯-壳构型,其中芯为多孔聚合物芯并且壳为涂层。

[0257] 实施例 33 是根据实施例 27 至 31 中任一项所述的方法,其中聚合物复合颗粒具有围绕单个多孔聚合物芯的涂层。

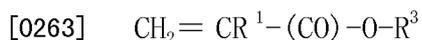
[0258] 实施例 34 是根据实施例 27 至 31 中任一项所述的方法,其中聚合物复合颗粒具有围绕多个多孔聚合物芯的涂层。

[0259] 实施例 35 是根据实施例 27 至 34 中任一项所述的方法,其中所述单体组合物还包含具有一个(甲基)丙烯酰基团的第二单体。

[0260] 实施例 36 是根据实施例 27 至 35 中任一项所述的方法,其中所述单体组合物还包含式 (III)、式 (IV) 或两者的第二单体。



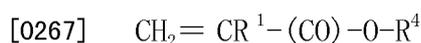
[0262] (III)



[0264] (IV)

[0265] 在式 (III) 中,R<sup>1</sup>是氢或甲基;Y 是单键、亚烷基、氧化亚烷基或聚(氧化亚烷基);并且 R<sup>2</sup>是碳环基团或杂环基团。在式 (IV) 中,R<sup>1</sup>是氢或甲基;R<sup>3</sup>是直链或支链的烷基。

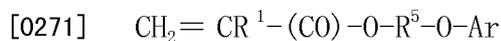
[0266] 实施例 37 是根据实施例 27 至 36 中任一项所述的方法,其中所述单体组合物还包含式 (V) 的第二单体。



[0268] (V)

[0269] 在式 (V) 中,  $\text{R}^1$  是氢或甲基;  $\text{R}^4$  是被一个或多个羟基基团取代的烷基或式  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  的基团, 其中  $q$  是等于至少 1 的整数。

[0270] 实施例 38 是根据实施例 27 至 37 中任一项所述的方法, 其中所述单体组合物还包含式 (VI) 的第二单体。



[0272] (VI)

[0273] 在式 (VI) 中,  $\text{R}^1$  是氢或甲基;  $\text{R}^5$  是被至少一个羟基基团取代的亚烷基; 并且 Ar 是具有 6 至 10 个碳原子的芳基基团。

[0274] 实施例 39 是根据实施例 27 至 38 中任一项所述的方法, 其中所述单体组合物还包含式 (VII) 的第二单体或其盐。



[0276] (VII)

[0277] 在式 (VIII) 中,  $\text{R}^1$  是氢或甲基; 并且  $\text{R}^6$  是亚烷基。

[0278] 实施例 40 是根据实施例 27 至 39 中任一项所述的方法, 其中所述单体组合物包含式 (II) 的第一单体、式 (III) 的第二单体和式 (VII) 的另一种第二单体或其盐



[0280] (III)



[0282] (VII)

[0283] 在式 (III) 中,  $\text{R}^1$  是氢或甲基; Y 是单键、亚烷基、氧化亚烷基或聚(氧化亚烷基); 并且  $\text{R}^2$  是碳环基团或杂环基团。在式 (VII),  $\text{R}^1$  是氢或甲基; 并且  $\text{R}^6$  是亚烷基。

[0284] 实施例 41 是根据实施例 40 所述的方法, 其中所述单体组合物包含 20 重量%至 80 重量%的式 (II) 的单体、20 重量%至 80 重量%的式 (III) 的单体和 1 重量%至 20 重量%的式 (VII) 的单体。

[0285] 实施例 42 是根据实施例 41 所述的方法, 其中所述单体组合物包含 40 重量%至 60 重量%的式 (II) 的单体、40 重量%至 60 重量%的式 (III) 的单体和 1 重量%至 10 重量%的式 (VII) 的单体。

[0286] 实施例 43 是根据实施例 27 至 42 中任一项所述的方法, 其中

[0287] 所述聚合物芯具有在 1 微米至 200 微米范围内的平均直径。

[0288] 实施例 44 是根据实施例 43 所述的方法, 其中所述聚合物芯具有平均尺寸在 1 纳米至 200 纳米范围内的孔。

[0289] 实施例 45 是根据实施例 27 至 44 中任一项所述的方法, 其中所述生物活性剂是除草剂、杀昆虫剂、杀真菌剂或它们的混合物。

[0290] 实施例 46 是根据实施例 27 至 45 中任一项所述的方法, 其中所述涂层包含有机硅系热塑性聚合物、(甲基)丙烯酸酯系热塑性聚合物、烯烃系热塑性聚合物、苯乙烯系热塑性聚合物或苯氧基系树脂。

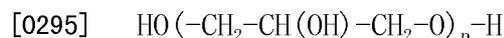
[0291] 实施例 47 是根据实施例 27 至 46 中任一项所述的方法, 其中所述涂层包含动物

蜡、植物蜡、石油蜡、氢化植物油或聚乙烯。

[0292] 实施例 48 是根据实施例 27 至 47 中任一项所述的方法,其中所述涂层具有在 0.1 微米至 5 微米范围内的厚度。

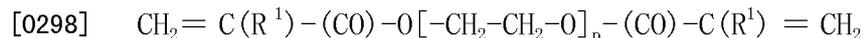
[0293] 实施例 49 是根据实施例 27 至 48 中任一项所述的方法,其中所述聚合物复合颗粒包含 20 重量%至 90 重量%的多孔聚合物芯、0.1 重量%至 40 重量%的生物活性剂和 10 重量%至 80 重量%的涂层。

[0294] 实施例 50 是一种聚合物复合颗粒,该颗粒包括 a) 多孔聚合物芯, b) 定位于多孔聚合物芯内的生物活性剂,其中生物活性剂未共价键合到多孔聚合物芯,和 c) 围绕多孔聚合物芯的涂层,其中所述涂层包含热塑性聚合物、蜡或其混合物。多孔聚合物芯包含反应混合物的聚合产物,该反应混合物包括 i) 第一相和 ii) 分散于第一相中的第二相,其中第一相的体积大于第二相的体积。第一相包括 1) 水和溶解于水中的多糖,或 2) 表面活性剂和式 (I) 的化合物



[0296] (I)

[0297] 其中变量 n 是等于至少 1 的整数。第二相包括 1) 单体组合物和 2) 聚(丙二醇),其具有至少 500 克/摩尔的重均分子量,其中将聚(丙二醇)从聚合产物移除以提供多孔聚合物芯。单体组合物包含式 (II) 的单体和式 (VII) 的单体或其盐。



[0299] (II)



[0301] (VII)

[0302] 在式 (II) 中,变量 p 是等于至少 1 的整数并且 R<sup>1</sup>是氢或烷基。在式 (VII), R<sup>1</sup>是氢或甲基;并且 R<sup>6</sup>是亚烷基。

[0303] 实施例 51 是根据实施例 50 所述的聚合物复合颗粒,其中所述单体组合物还包含式 (III) 的单体。



[0305] (III)

[0306] 在式 (III) 中,R<sup>1</sup>是氢或甲基;Y 是单键、亚烷基、氧化亚烷基或聚(氧化亚烷基);并且 R<sup>2</sup>是碳环基团或杂环基团。

[0307] 实施例 52 是根据实施例 51 所述的聚合物复合颗粒,其中第一相包含水和基于第一相的总重量计 10 重量%至 30 重量%的多糖。

[0308] 实施例 53 是根据实施例 51 所述的聚合物复合颗粒,其中第一相包含式 (I) 的化合物和非离子表面活性剂。

[0309] 实施例 54 是根据实施例 53 所述的聚合物复合颗粒,其中式 (I) 的化合物是甘油。

[0310] 实施例 55 是根据实施例 50 或 54 所述的聚合物复合颗粒,其中式 (III) 的单体是(甲基)丙烯酸苄酯、(甲基)丙烯酸 2-苯氧乙酯、(甲基)丙烯酸异冰片酯、(甲基)丙烯酸四氢糠酯、(甲基)丙烯酸 3,3,5-三甲基环己酯或乙氧基化的壬基苯酚丙烯酸酯。

[0311] 实施例 56 是根据实施例 50 至 55 中任一项所述的聚合物复合颗粒,其中式 (VII) 的单体是(甲基)丙烯酸磺乙酯或(甲基)丙烯酸磺丙酯。

[0312] 实施例 57 是根据实施例 50 至 56 中任一项所述的聚合物复合颗粒,其中式 (III) 的单体是 (甲基)丙烯酸 2-苯氧酯并且式 (VII) 的单体是 (甲基)丙烯酸磺乙酯。

[0313] 实施例 58 是根据实施例 50 至 57 中任一项所述的聚合物复合颗粒,其中所述单体组合物包含 20 重量%至 80 重量%的式 (II) 的单体、20 重量%至 80 重量%的式 (III) 的单体和 1 重量%至 20 重量%的式 (VII) 的单体。

[0314] 实施例 59 是根据实施例 50 至 58 中任一项所述的聚合物复合颗粒,其中所述单体组合物包含 40 重量%至 60 重量%的式 (II) 的单体、40 重量%至 60 重量%的式 (III) 的单体和 1 重量%至 10 重量%的式 (VII) 的单体。

[0315] 实施例 60 是根据实施例 50 至 59 中任一项所述的聚合物复合颗粒,其中聚合物具有在 1 微米至 200 微米范围内的平均直径。

[0316] 实施例 61 是根据实施例 50 至 60 中任一项所述的聚合物复合颗粒,其中聚合物芯具有平均尺寸在 1 纳米至 200 纳米范围内的孔。

[0317] 实施例 62 是根据实施例 50 至 61 中任一项所述的聚合物复合颗粒,其中所述生物活性剂是除草剂、杀昆虫剂、杀真菌剂或它们的混合物。

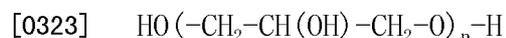
[0318] 实施例 63 是根据实施例 50 至 62 中任一项所述的聚合物复合颗粒,其中所述涂层包含有机硅系热塑性聚合物、(甲基)丙烯酸酯系热塑性聚合物、烯烃系热塑性聚合物、苯乙烯系热塑性聚合物或苯氧基系树脂。

[0319] 实施例 64 是根据实施例 50 至 63 中任一项所述的聚合物复合颗粒,其中所述涂层包含动物蜡、植物蜡、石油蜡、氢化植物油或聚乙烯。

[0320] 实施例 65 是根据实施例 50 至 64 中任一项所述的聚合物复合颗粒,其中所述涂层具有在 0.1 微米至 5 微米范围内的厚度。

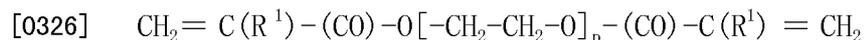
[0321] 实施例 66 是根据实施例 50 至 65 中任一项所述的聚合物复合颗粒,其中所述聚合物复合颗粒包含 20 重量%至 90 重量%的多孔聚合物芯、0.1 重量%至 40 重量%的生物活性剂和 10 重量%至 80 重量%的涂层。

[0322] 实施例 67 是一种多层聚合物颗粒,该颗粒包括 a) 多孔聚合物芯和 b) 围绕多孔聚合物芯的涂层,其中所述涂层包含热塑性聚合物、蜡或它们的混合物。多孔聚合物芯包含反应混合物的聚合产物,该反应混合物包括 i) 第一相和 ii) 分散于第一相中的第二相,其中第一相的体积大于第二相的体积。第一相包括 1) 水和溶解于水中的多糖,或 2) 表面活性剂和式 (I) 的化合物



[0324] (I)

[0325] 其中变量 n 是等于至少 1 的整数。第二相包括 1) 包含式 (II) 的第一单体的单体组合物



[0327] (II)

[0328] 其中 p 是等于至少 1 的整数并且 R<sup>1</sup>是氢或烷基,和 2) 聚(丙二醇),其具有至少 500 克/摩尔的重均分子量,其中将聚(丙二醇)从聚合产物移除以提供多孔聚合物芯。

[0329] 实施例 68 是根据实施例 67 所述的多层聚合物颗粒,其中所述聚合物复合颗粒具有芯-壳构型,其中芯为多孔聚合物芯并且壳为涂层。

[0330] 实施例 69 是根据实施例 67 或 68 所述的多层聚合物颗粒,其中第一相包含水和基于第一相的总重量计为 10 重量%至 30 重量%的多糖。将多糖溶解于水中。

[0331] 实施例 70 是根据实施例 67 或 68 所述的多层聚合物颗粒,其中第一相包含非离子表面活性剂和式 (I) 的化合物。

[0332] 实施例 71 是根据实施例 70 所述的多层聚合物颗粒,其中式 (I) 的化合物是甘油。

[0333] 实施例 72 是根据实施例 67 至 71 中任一项所述的多层聚合物颗粒,其中所述单体组合物还包含具有一个(甲基)丙烯酰基团的第二单体。

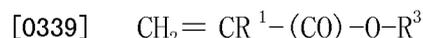
[0334] 实施例 73 是根据实施例 67 至 72 中任一项所述的多层聚合物颗粒,其中所述单体组合物还包含式 (III) 的第二单体。



[0336] (III)

[0337] 在式 (III) 中,  $\text{R}^1$  是氢或甲基;  $\text{Y}$  是单键、亚烷基、氧化亚烷基或聚(氧化亚烷基); 并且  $\text{R}^2$  是碳环基团或杂环基团。

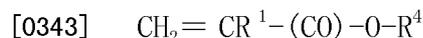
[0338] 实施例 74 是根据实施例 67 至 73 中任一项所述的多层聚合物颗粒,其中所述单体组合物还包含式 (IV) 的第二单体。



[0340] (IV)

[0341] 在式 (IV) 中,  $\text{R}^1$  是氢或甲基;  $\text{R}^3$  是直链或支链的烷基。

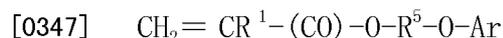
[0342] 实施例 75 是根据实施例 67 至 74 中任一项所述的多层聚合物颗粒,其中所述单体组合物还包含式 (V) 的第二单体。



[0344] (V)

[0345] 在式 (V) 中,  $\text{R}^1$  是氢或甲基;  $\text{R}^4$  是被一个或多个羟基基团取代的烷基或式  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_q\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  的基团,其中  $q$  是等于至少 1 的整数。

[0346] 实施例 76 是根据实施例 67 至 75 中任一项所述的多层聚合物颗粒,其中所述单体组合物还包含式 (VI) 的第二单体。



[0348] (VI)

[0349] 在式 (VI) 中,  $\text{R}^1$  是氢或甲基;  $\text{R}^5$  是被至少一个羟基基团取代的亚烷基; 并且  $\text{Ar}$  是具有 6 至 10 个碳原子的芳基基团。

[0350] 实施例 77 是根据实施例 67 至 76 中任一项所述的多层聚合物颗粒,其中所述单体组合物还包含式 (VII) 的第二单体或其盐。



[0352] (VII)

[0353] 在式 (VIII) 中,  $\text{R}^1$  是氢或甲基; 并且  $\text{R}^6$  是亚烷基。

[0354] 实施例 78 是根据实施例 67 至 77 中任一项所述的多层聚合物颗粒,其中所述单体组合物还包含式 (II) 的单体、式 (III) 的单体和式 (VII) 的单体或其盐。



[0356] (III)

[0357]  $\text{CH}_2 = \text{CR}^1 - (\text{CO}) - \text{O} - \text{R}^6 - \text{SO}_3\text{H}$

[0358] (VII)

[0359] 在式 (III) 中,  $\text{R}^1$  是氢或甲基;  $\text{Y}$  是单键、亚烷基、氧化亚烷基或聚(氧化亚烷基); 并且  $\text{R}^2$  是碳环基团或杂环基团。在式 (VII),  $\text{R}^1$  是氢或甲基; 并且  $\text{R}^6$  是亚烷基。

[0360] 实施例 79 是根据实施例 78 的多层聚合物颗粒, 其中所述单体组合物包含 20 重量%至 80 重量%的式 (II) 的单体、20 重量%至 80 重量%的式 (III) 的单体和 1 重量%至 20 重量%的式 (VII) 的单体。

[0361] 实施例 80 是根据实施例 67 至 79 中任一项所述的多层聚合物颗粒, 其中聚合物芯具有在 1 微米至 200 微米范围内的平均直径。

[0362] 实施例 81 是根据实施例 67 至 80 中任一项所述的多层聚合物颗粒, 其中聚合物芯具有平均尺寸在 1 纳米至 200 纳米范围内的孔。

[0363] 实施例 82 是根据实施例 67 至 81 中任一项所述的多层聚合物颗粒, 其中所述涂层包含有机硅系热塑性聚合物、(甲基)丙烯酸酯系热塑性聚合物、烯烃系热塑性聚合物、苯乙烯系热塑性聚合物或苯氧基系树脂。

[0364] 实施例 83 是根据实施例 67 至 82 中任一项所述的多层聚合物颗粒, 其中所述涂层包含动物蜡、植物蜡、石油蜡、氢化植物油或聚乙烯。

[0365] 实施例 84 是根据实施例 67 至 83 中任一项所述的多层聚合物颗粒, 其中所述涂层具有在 0.1 微米至 5 微米范围内的厚度。

[0366] 实施例 85 是根据实施例 67 至 84 中任一项所述的多层聚合物颗粒, 其中所述聚合物复合颗粒包含 20 重量%至 90 重量%的多孔聚合物芯、0.1 重量%至 40 重量%的生物活性剂和 10 重量%至 80 重量%的涂层。

[0367] 实例

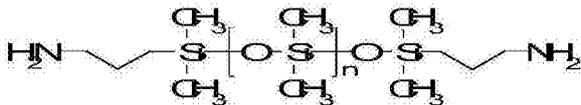
[0368] 除非另有说明, 否则实例中使用的所有化学品可从密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇公司 (Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)) 获得。

[0369] 表 1: 材料和供应商列表

[0370]

材料	说明
APG 325 N	非离子烷基多葡萄糖苷表面活性剂的商品名，可从美国俄亥俄州辛辛那提的科宁公司(Cognis Corp. (Cincinnati, OH, USA)) 获得
CASTORWAX	蜡质材料的商品名，可从美国北卡罗来纳州绿堡的凡特鲁斯高性能材料公司(Vertellus Performance Materials, Inc. (Greensboro, NC, USA))获得；根据供应商描述，三-(12-羟基硬脂酸)甘油酯是主要组分
IBMA/BMA 聚合物	由甲基丙烯酸异丁酯和甲基丙烯酸丁酯单体的 50/50 重量% 混合物形成的共聚物，具有约 200,000 道尔顿的重均分子量；这种共聚物可从美国纽约州纽约的 Scientific Polymer Products 公司(New York, NY, USA)获得
IPA	异丙醇，可从美国密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇公司(Sigma Aldrich (St. Louis, MO, USA))获得
IRGACURE 819	光引发剂二(2,4,6-三甲基苯甲酰基)苯基氧化膦的商品名，可从美国新泽西州弗洛勒姆公园的巴斯夫(BASF (Florham Park, NJ, USA))获得
PHMB	聚六亚甲基双胍，可从美国佐治亚州亚特兰大的奥麒化工公司(Arch Chemical (Atlanta, GA, USA))获得
PKHW-34	苯氧基树脂，作为 34 重量%的水分散体从美国南卡罗来纳州罗克希尔的 InChem 公司(Rock Hill, SC, USA)获得
PMMA	聚(甲基丙烯酸甲酯)，可从美国宾夕法尼亚州沃灵顿的

[0371]

	Polysciences 公司(Warrington, PA, USA)获得; 根据供应商描述, 基于粘度的测量, 分子量为约 25,000 道尔顿
PPG4000	聚丙二醇, 具有 4000 道尔顿的重均分子量并且可从美国马萨诸塞州 Ward Hill 的阿法埃莎(Alfa Aesar(Ward Hill, MA, USA))获得
SPOx 弹性体	聚(二甲基硅氧烷-乙二酰胺)线性共聚物, 如以下所述制备(参见制备实例 4)。
SR 339	丙烯酸 2-苯氧乙酯的商品名, 可从美国宾夕法尼亚州埃克斯顿的沙多玛(Sartomer (Exton, PA, USA))获得
SR 6030P	聚乙二醇 400 二甲基丙烯酸酯的商品名, 具有 400 道尔顿的重均分子量并且可从美国宾夕法尼亚州埃克斯顿的沙多玛(Sartomer (Exton, PA, USA))获得
甲基丙烯酸 2-磺乙酯	单体, 可从美国纽约州安大略的 Scientific Polymer 公司(Ontario, NY, USA)获得
TMX	噻虫嗪, 杀虫剂, 可从美国密苏里州圣路易斯的西格玛奥德里奇公司 (Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA))获得
$\alpha,\omega$ -双(氨基丙基)-聚二甲基硅氧烷二胺	下式的有机硅二胺,  具有约 25,000 道尔顿的重均分子量, 根据美国专利号 5,214,119 (Leir 等人) 的实例 2 中所述的过程制备

[0372] 用于 TMX 装载的颗粒或 PHMB 装载的颗粒的释放测试方法

[0373] 使用以下方法评估在水中 TMX 从 TMX 装载的颗粒 (即, 装载有 TMX 的多孔聚合物芯颗粒) 的释放。将 TMX 装载的颗粒的多个 10 毫克样品称重到单独的 125 毫升透明玻璃广口瓶中。使用定容移液管, 将 100 毫升水 (HPLC-级, 来自 B&J) 添加到每个广口瓶。将样品容器盖帽并且在室温下, 在机械腕式摇动器上摇动 0.5 小时、7 小时、24 小时或 48 小时。对每个时间点的研究, 制备重复样品。取出液相的等分试样 (不包括未溶解的颗粒) 用于液相色谱-质谱 (LC-MS) 分析。

[0374] 还在水中, 在 1.0 至 15.0 微克 / 毫升的校准范围内制备 TMX 的参考标准, 并且还通过 LC-MS 分析这些参考标准。

[0375] 使用安捷伦科技公司 (Agilent) 6224LC-TOF 系统, 进行 LC-MS 分析。LC-TOF 配备有在正离子全扫描模式 ( $m/z$  在 105 至 1700 的范围内) 工作的双喷雾电喷雾离子化 (ESI) 源。另外, 通过 ESI-MS 检测前, 使用安捷伦科技公司 1260 二极管阵列检测器在线获取紫外光吸收数据。使用 254nm 信号量化 TMX。HPLC 柱: 安捷伦 (Agilent) 科技公司 Eclipse XDB-C18, 150mm $\times$ 3.0mm, 粒径为 5 微米。将 HPLC 柱温度设置在 40 $^{\circ}$ C。HPLC 移动相是溶液 (A) 具有 6mM 醋酸铵的水和 / 或溶液 (B) 乙腈-水, 98/2, 体积 / 体积, 带有 6mM 醋酸铵。使用了梯度法。梯度包括 15 分钟内, 从包含 10 重量% 溶液 B 和 90 重量% 溶液 A 的初始移动相到包含 100 重量% 溶液 B 的最终移动相的线性改变。使用最终移动相, 持续另外的 15 分钟。将

HPLC 流速设置为 0.5 毫升 / 分钟。样品注射体积为 10 微升。结果报告为每个时间点的复制品的平均值 (即,  $n = 2$ )。

[0376] 以上述针对 TMX 装载的颗粒相同的方式, 在水中进行 PHMB 从 PHMB 装载的颗粒 (即, 装载有 PHMB 的多孔聚合物芯颗粒) 的释放。

[0377] 制备实例 1 (PE-1): 制备多孔芯颗粒

[0378] 将单体 SR 339 (50 克)、SR 6030P (50 克) 和甲基丙烯酸 2- 磺乙酯 (5 克) 与 PPG4000 (43 克) 和 IRGACURE 819 (250 毫克) 混合。在约 40°C 至 50°C, 将混合物剧烈搅拌 20 分钟。然后将此混合物添加到先前与 7.5g 的 APG 325N 混合的 750 克的甘油。然后将混合物剪切搅拌 20 分钟。然后将混合物在聚对苯二甲酸乙二酯 (PET) 的两片薄板之间铺薄, 并且使用紫外光固化 10 至 15 分钟, 其中使用位于距固化材料的表面约 15 厘米 (6 英寸) 处的 100 瓦特长波黑色射线紫外线灯 (可购自加利福尼亚州阿普兰 (Upland, CA) 的 UVP 公司)。

[0379] 然后将固化混合物分散在 500 毫升的 IPA 中, 摇动 30 分钟并且以 3000rpm 在 EPPENDORF 5810 R 离心机 (可购自德国的艾本德 (Eppendorf in Germany)) 中离心。去除上清液, 然后将所得颗粒再次悬浮在另外的 500 毫升的 IPA 以用于二次冲洗, 之后进行离心, 并且弃去上清液。将颗粒在 70°C 烘干过夜。图 1A、1B 和 1C 示出了经干燥的纳米 - 多孔的微粒 (即, 多孔聚合物芯颗粒) 的 SEM 图像。

[0380] 制备实例 2 (PE-2): 制备 PHMB 装载的颗粒

[0381] 使用溶解于 30 毫升甲醇的 125mg PHMB 的溶液吸入根据 PE-1 制备的多孔聚合物芯颗粒 (25 克), 持续约 10 分钟。然后将所得颗粒风干三小时, 然后真空干燥一小时。产物为 PHMB 装载的颗粒。理论装载量为每克多孔聚合物芯颗粒 5 毫克 PHMB。

[0382] 制备实例 3 (PE-3): 制备 TMX 装载的颗粒

[0383] 将根据 PE-1 制备的多孔聚合物芯颗粒 (240 克) 在将 100 克的 TMX 溶解于 900 克二氯甲烷形成的溶液中浸渍两小时。然后将所得的颗粒风干 1 小时并且在 40°C 烘干过夜。最终产物为 TMX 装载的颗粒。理论装载量为约 40 重量% (每克多孔聚合物芯颗粒 0.4 克 TMX)。

[0384] 制备实例 4 (PE-4): 制备 SPO<sub>x</sub> 弹性体

[0385] 有机硅聚乙二酰胺 (SPO<sub>x</sub>) 弹性体分两个步骤制备。在第一步中, 使用乙二酸二乙酯将具有 25,000 克 / 摩尔的分子量的  $\alpha, \omega$ -二 (氨基丙基) 聚二甲基硅氧烷二胺封端以提供  $\alpha, \omega$ -乙二酰胺乙二酸酯封端的前体。通过按照美国专利号 7,371,464 (Sherman 等人) 中的制备例 1 的一般过程完成这个步骤。使用对于二胺为摩尔过量的乙二酸二乙酯以提供  $\alpha, \omega$ -乙二酰胺乙二酸酯封端的前体。按照美国专利号 7,371,464 (Sherman 等人) 中的制备例 3 的一般过程, 使用乙二胺将这个前体链延长到有机硅聚乙二酰胺基弹性体中, 不同的是使用  $\alpha, \omega$ -乙二酰胺乙二酸酯封端的前体而不是前体的混合物, 并且反应时间为四天。前体与乙二胺的摩尔比为 1:1。单纯地使用所得的 SPO<sub>x</sub> 弹性体而不测定硬度。

[0386] 实例 1 (EX-1): 带 SPO<sub>x</sub> 涂层的 PHMB 装载的颗粒

[0387] 将 PE-2 的 PHMB 装载的颗粒 (25 克) 与 25 克的溶解于 500 克庚烷的 PE-2 的 SPO<sub>x</sub> 聚合物混合。然后将这种混合物在玻璃盘中铺展并且风干三小时。使用共混机将经干燥的产物压碎成小颗粒 (在约 10 微米至 100 微米的范围内), 从而提供带 SPO<sub>x</sub> 涂层的 PHMB 装

载的颗粒。对于聚合物复合颗粒（带 SPO<sub>x</sub> 涂层的 PHMB 装载的颗粒），计算 PHMB 装载水平为约 0.5 重量%（每克的多孔聚合物芯颗粒 5 毫克 PHMP）或约 0.25 重量%。

[0388] 使用上述释放测试方法，测定 PE-2 的 PHMB 装载的颗粒（无涂层）和 EX-1 的带 SPO<sub>x</sub> 涂层的 PHMB 装载的颗粒在水中的 PHMB 释放量变曲线。结果汇总于表 2 中。表中的值是 PHMB 微克 / 提取溶液毫升。

[0389] 表 2 : 随时间的 PHMB 释放

[0390]

样品	0.1 小时	0.5 小时	7 小时	24 小时
----	--------	--------	------	-------

[0391]

PE-2	151 微克 / 毫升	134 微克 / 毫升	154 微克 / 毫升	186 微克 / 毫升
EX-1	13 微克 / 毫升	37 微克 / 毫升	69 微克 / 毫升	89 微克 / 毫升

[0392] 实例 2A 和 2B (EX-2A 和 EX-2B) : 带甲基丙烯酸酯涂层的 TMX 装载的颗粒

[0393] 如下制备 EX-2A 材料。将 340 克 PE-3 的 TMX 装载的颗粒的样品与 272 克先前溶解于 3000 克的甲苯的 IBMA/BMA 聚合物（甲基丙烯酸酯聚合物）合并，从而形成悬浮液。然后将这种悬浮液喷雾干燥（入口温度约 170°C，出口温度约 70°C）以在 TMX 装载的颗粒上形成约 0.75 微米甲基丙烯酸酯涂层。这些复合颗粒理论上包含 22 重量%的 TMX。

[0394] 如下制备 EX-2B 材料。将 340 克 PE-3 的 TMX 装载的颗粒的样品与 890 克先前溶解于 2000 克的甲苯的 IBMA/BMA 聚合物合并，从而形成悬浮液。然后使用 MOBILE MINOR 类型喷雾干燥器喷雾干燥此悬浮液，该干燥器可购自马里兰州哥伦比亚的基伊埃工程技术公司 (GEA Process Engineering, Inc. (Colombia, MD))。使用具有双流体圆喷雾嘴雾化、约 170°C 的入口温度和约 70°C 的出口温度的并流流动，操作喷雾干燥器以在 TMX 装载的颗粒上形成约 2 微米的甲基丙烯酸酯涂层。这些复合颗粒理论上包含 11 重量%的 TMX。

[0395] 图 2 示出了 EX-2B 的经喷雾干燥的颗粒的 SEM 图像。在 SEM 图像中观察到各种颗粒尺寸。这表明多个芯颗粒被包括在复合颗粒的一些中。

[0396] 使用上述释放测试方法，测定 EX-2A 和 EX-2B 的带甲基丙烯酸酯涂层的 TMX 装载的颗粒的 TMX 释放量变曲线。结果分别汇总于表 3 和 4。表 3 和 4 中 TMX%（重量 / 重量）值指明了基于带甲基丙烯酸酯涂层的 TMX 装载的颗粒的总重量计，所提取的 TMX 的重量百分比。

[0397] 表 3 : EX-2A 的 TMX 释放量变曲线

[0398]

提取时间, 小时	TMX % (重量/重量)	平均 TMX % (重量/重量)
0.5	3.39	4.1
0.5	4.72	
7	5.75	5.2
7	4.75	
24	7.02	7.9
24	8.73	
48	8.18	8.8

[0399]

48	9.36	
----	------	--

[0400] 表 4 :EX-2B 的 TMX 释放量变曲线

[0401]

提取时间, 小时	TMX % (重量/重量)	平均 TMX % (重量/重量)
0.5	0.68	0.72
0.5	0.75	
7	1.50	1.39
7	1.29	
24	1.27	1.26
24	1.24	
48	1.48	1.21
48	0.94	

[0402] 实例 3 (EX-3) :带 PMMA 涂层的 TMX 装载的颗粒

[0403] 将 25 克 PE-3 的 TMX 装载的颗粒的样品与 25 克预先溶解于 80 克甲苯中的 PMMA 合并。然后将这种混合物在玻璃盘中铺展并且风干三小时。使用共混机将经干燥的产物压碎成小颗粒,从而提供带 PMMA 涂层的 TMX 装载的颗粒。这些复合颗粒理论上包含约 20 重量%的 TMX。

[0404] 使用上述释放测试方法,测定 TMX 释放量变曲线。结果汇总于表 5 中。表 5 中 TMX % (重量 / 重量) 值指明了基于带 PMMA 涂层的 TMX 装载的颗粒的总重量计,所提取的 TMX 的重量百分比。

[0405] 表 5 :EX-3 的 TMX 释放量变曲线

[0406]

提取时间, 小时	TMX % (重量/重量)	平均 TMX % (重量/重量)
0.5	8.30	7.4
0.5	6.53	
7	9.67	9.3
7	8.90	
24	9.41	9.5
24	9.51	
48	9.03	9.2
48	9.33	

[0407] 实例 4 (EX-4) :带苯氧基涂层的 TMX 装载的颗粒

[0408] 将 25 克 PE-3 的 TMX 装载的颗粒的部分添加到 181 克的在另外的 83 克蒸馏水中进一步稀释的 34 重量% PKHW-34 苯氧基树脂分散体的混合物。将所得的分散体共混并且通过粗平布过滤。然后在 B-191 微型喷雾干燥器中喷雾干燥经过滤的分散体,该干燥器可购自瑞士弗拉维尔的步琦实验室设备公司 (Buchi Laboratory Equipment (Flawil, Switzerland))。使用外部可变速度正位移泵,使用约 20 克 / 分钟的流体进料速率,操作喷雾干燥器,该正位移泵可购自美国伊利诺伊州弗农希尔的科尔帕默公司 (Cole Palmer (Vernon Hills, IL, USA)), 型号为 C-11V141X000V00。喷雾干燥器的入口和出口温度分别为约 170°C 和 75°C。复合聚合物颗粒理论上包含约 11.5 重量%的 TMX。

[0409] 图 3 示出了 EX-4 的经喷雾干燥的颗粒的 SEM 图像。

[0410] 使用上述释放测试方法,测定 TMX 释放量变曲线。结果汇总于表 6 中。表 6 中 TMX% (重量/重量) 值指明了基于带苯氧基涂层的 TMX 装载的颗粒的总重量计,所提取的 TMX 的重量百分比。

[0411] 表 6 :EX-4 的 TMX 释放量变曲线

[0412]

提取时间, 小时	TMX % (重量/重量)	平均 TMX % (重量/重量)
0.5	3.62	3.7
0.5	3.80	
7	3.87	3.9
7	3.86	
24	3.69	3.8
24	3.89	
48	3.59	3.6
48	3.68	

[0413] 实例 5 (EX-5) :带蜡涂层的 TMX 装载的颗粒

[0414] 将 0.4 克的 PE-3 的 TMX 装载的颗粒的部分添加到 2 克的 CASTORWAX 溶解于 8 克二氯甲烷形成的溶液中。然后将这种混合物在玻璃盘中铺展并且风干三小时。使用共混机将经干燥的产物压碎成小颗粒。复合聚合物颗粒理论上包含约 6.7 重量%的 TMX。

[0415] 然后使用上述释放测试方法,测定 TMX 释放量变曲线。结果汇总于表 7 中。表 7 中 TMX% (重量/重量) 值指明了基于带蜡涂层的 TMX 装载的颗粒的总重量计,所提取的 TMX 的重量百分比。

[0416] 表 7 :EX-5 的 TMX 释放量变曲线

[0417]

提取时间, 小时	TMX % (重量/重量)	平均 TMX % (重量/重量)
0.5	3.62	3.7
0.5	3.80	
7	3.87	3.9
7	3.86	
24	3.69	3.8
24	3.89	
48	3.59	3.6
48	3.68	

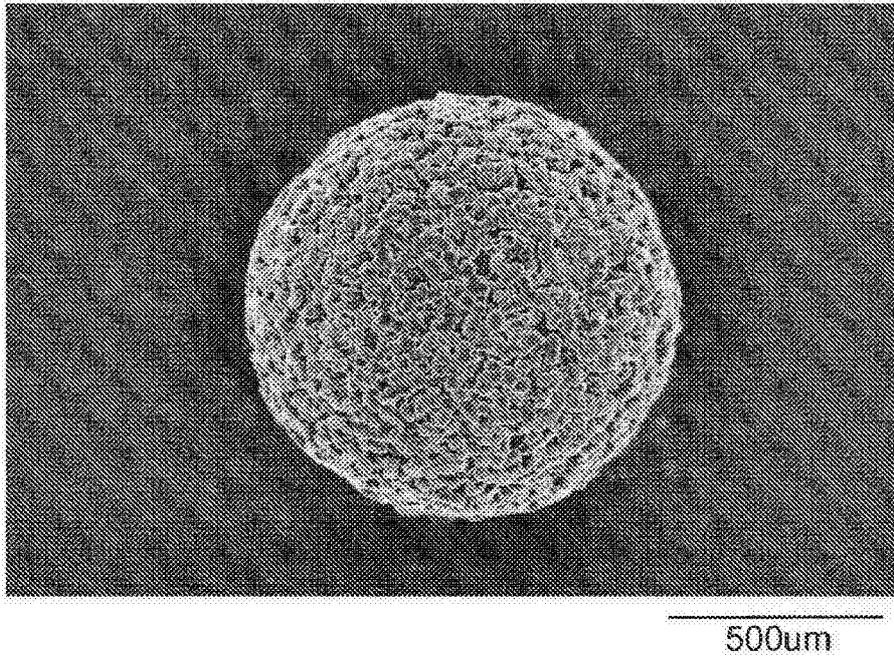


图 1A

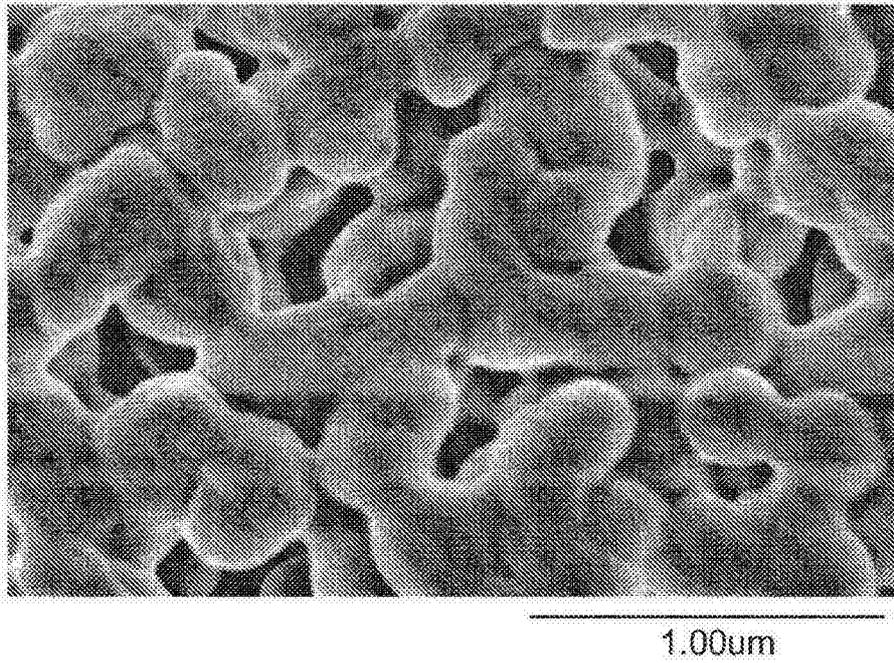


图 1B

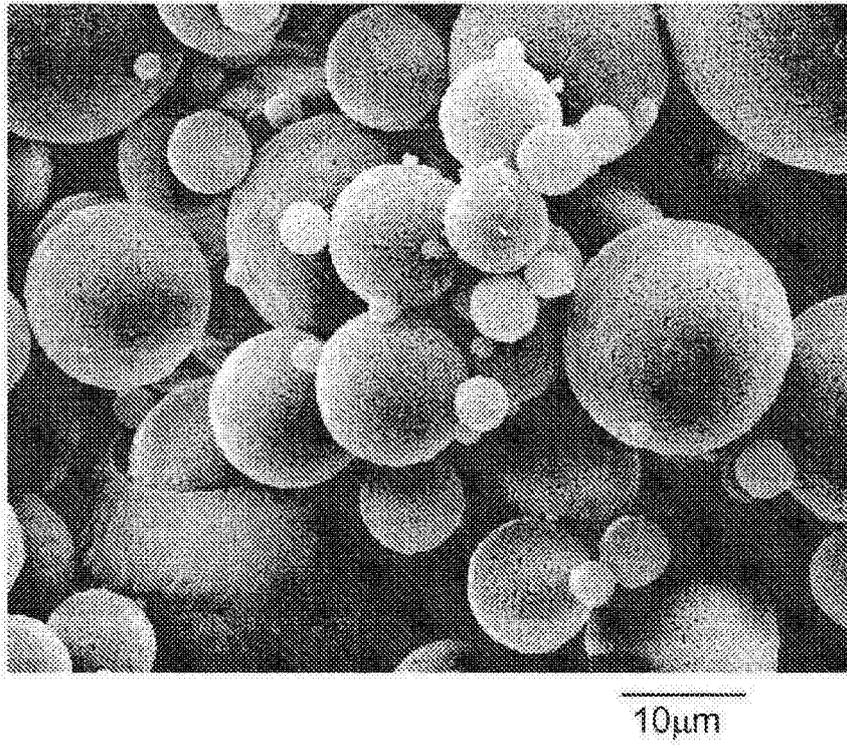


图 1C

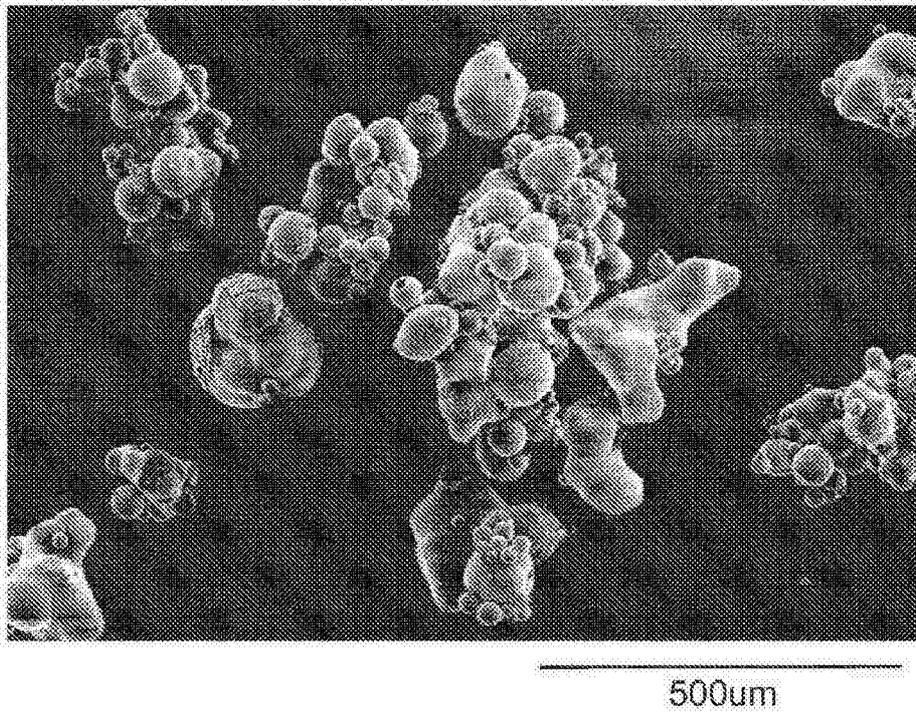


图 2

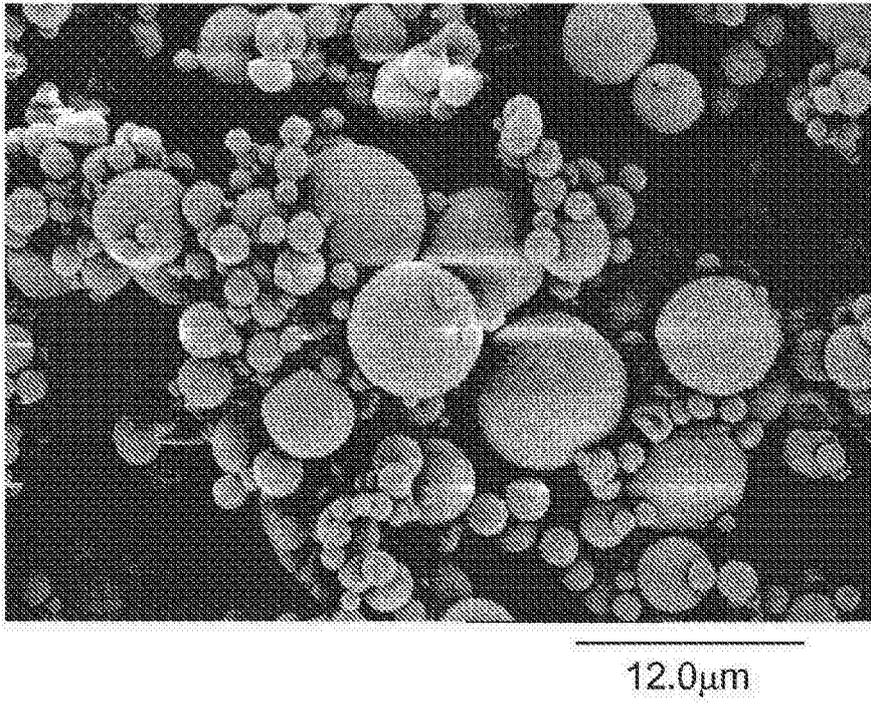


图 3