

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C08J 9/28 (2006.01)

C08J 9/16 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03817760.9

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1290906C

[22] 申请日 2003.7.29 [21] 申请号 03817760.9

[30] 优先权

[32] 2002. 7. 30 [33] GB [31] 0217587.5

[86] 国际申请 PCT/GB2003/003226 2003.7.29

[87] 国际公布 WO2004/011537 英 2004.2.5

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.25

[73] 专利权人 荷兰联合利华有限公司

地址 荷兰鹿特丹

[72] 发明人 A·I·库珀 H·张

审查员 刘 磊

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 赵苏林

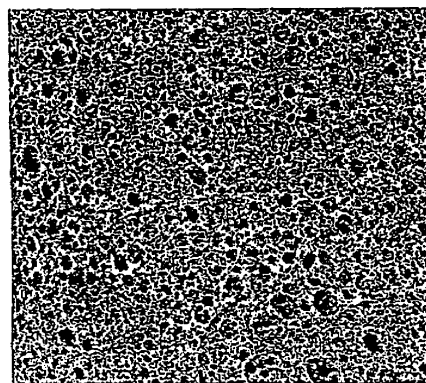
权利要求书 2 页 说明书 25 页 附图 7 页

[54] 发明名称

亲水多孔聚合物珠粒及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及多孔珠粒及其制备方法,更具体地说涉及通过冷冻干燥细滴来制备亲水聚合物珠粒的方法,所述细滴包含在水包油(O/W)乳液的连续相中的聚合物材料。



(x 1500)

1. 一种亲水多孔聚合物珠粒，所述亲水多孔聚合物珠粒包括水溶性聚合物材料的三维开孔网格，所述网格具有多孔结构，在珠粒中提供了至少 3 ml/g 的浸入体积。

2. 权利要求 1 的亲水多孔聚合物珠粒，其中所述浸入体积为至少 3.5 ml/g。

3. 权利要求 2 的亲水多孔聚合物珠粒，其中所述浸入体积为至少 4 ml/g。

4. 权利要求 3 的亲水多孔聚合物珠粒，其中所述浸入体积为至少 4.5 ml/g。

5. 权利要求 4 的亲水多孔聚合物珠粒，其中所述浸入体积为至少 5 ml/g。

6. 权利要求 1 到 5 中任一项的亲水多孔聚合物珠粒，所述珠粒由乳液形成。

7. 权利要求 6 的亲水多孔聚合物珠粒，其中所述乳液具有 50-80% 的内相。

8. 权利要求 1 的亲水多孔聚合物珠粒，其中所述网格包括一种以上的独立孔型。

9. 权利要求 1 的亲水多孔聚合物珠粒，其中所述珠粒包括分散在整个网格中的表面活性剂部分。

10. 权利要求 9 的亲水多孔聚合物珠粒，其中所述活性成分位于所述网格中。

11. 权利要求 1 到 10 中任一项的亲水多孔聚合物珠粒群，所述珠粒群具有均匀的尺寸分布。

12. 一种制备权利要求 11 的多孔亲水聚合物珠粒群的方法，所述方法包括下面的步骤：

- a) 提供包括水相、有机相和亲水聚合物材料的乳液；
- b) 提供在有效冷冻所述乳液的温度下的流体介质；

- c) 将所述乳液注射入所述流体介质中，形成冷冻细滴；
- d) 分离所述细滴；和
- e) 冷冻干燥所述细滴，形成珠粒。

13. 权利要求 12 的方法，其中所述珠粒在冷冻干燥后通过交联剂化学交联。

14. 权利要求 12 或 13 的方法，其中所述乳液包括乳化剂。

15. 权利要求 12 的方法，其中所述乳液包括溶有亲水聚合物材料的水连续相和有机分散相。

16. 权利要求 12 的方法，其中所述聚合物材料选自以下的一种或多种聚合物：聚乙烯醇、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚乙基吡咯烷酮、聚丙烯酸、聚丙烯酸钠盐、聚丙烯酰胺、聚苯乙烯磺酸钠、聚(2-丙烯酰胺基-2-甲基-1-丙磺酸)和多糖。

17. 权利要求 12 的方法，其中所述有机相包括选自下面的一种或多种溶剂：庚烷、正己烷、异辛烷、十二烷、癸烷、甲苯、二甲苯、环己烷、矿物油、二氯甲烷、二氯乙烷和四氯乙烷。

18. 权利要求 12 的方法，其中所述水相包括混入所述珠粒中的活性成分。

19. 权利要求 12 的方法，其中所述有机相包括混入所述珠粒中的疏水活性成分。

20. 权利要求 12 的方法，其中所述冷冻介质包括混入所述珠粒中的活性成分。

21. 权利要求 18 到 20 中任一项的方法，其中所述活性成分选自以下的一种或多种物质：药用活性物、药用盐、酶、染料、氧化剂、清洁剂、织物柔软剂、衣服护理剂、漂白剂、还原剂、食用香料、日用香料、金属纳米颗粒、维生素和营养制品。

亲水多孔聚合物珠粒及其制备方法

本发明涉及多孔珠粒及其制备方法，具体地说，本发明涉及通过冷冻干燥在水包油(O/W)乳液连续相中含聚合物材料的液滴来制备亲水聚合物珠粒的方法。

多孔聚合物材料用于各种用途，并且已经证实特别可用于生物医学领域，例如用于酶的固定和在药物传递中作为标签或传感装置载体，亲合色谱试剂。某些多孔聚合物材料可使用各种高内相乳液(HIPE)制备，所述乳液的内相的体积百分比通常大于 74.05%(P. Hainey 等人, *Macromolecules* 1991, 24, 117; N.R. Cameron 等人, *Adv. Polym. Sci.* 1996, 126, 163; A. Barobtaina 等人, *Chem Commun*, 2000, 221)。美国专利 6,048,908、6,100,306、6,218,440 公开了通过 HIPE 细滴的悬浮液聚合直接合成 HIPE 微珠。通过 HIPE 制备的结构通常称为“模板结构”。该方法的一个常见的缺点是制备的颗粒具有较宽的粒径范围。除了该缺点外，乳液可在较长的悬浮液聚合过程出现相分离。也不可能通过该方法制备水溶性材料，因为产品高度交联并因此不溶于水。

另一种从乳液制备多孔材料的方法是快速冷冻乳液并“锁定”其结构。通过使用均化器，可制备极性溶剂分散在溶有聚合物的非极性溶剂中的乳液，并且这些乳液可通过倒入模中成形。通过让模与液氮接触，乳液被冷冻，然后被置于真空中。冷冻干燥后，可收集干的多孔材料。美国专利 5,723,508 号公开了一种通过将乳液引入模中然后进行冷冻和冷冻干燥步骤来制备乳液冷冻干燥的支架体(scaffold bodies)的方法。支架可用于组织工程中，诸如可用于制备脱矿质骨颗粒中(Khang 等人, *Korea Polymer Journal*, 2001, 9, 267)。在组织工程中制备临时支架的另一方法是使用称为“冰沥滤”的方法，其使用冰颗粒作为成孔材料。例如冰悬浮液的冷冻干燥可以产生多

孔、冰-模板材料(Chen 等人, Materials, Science & Engineering C, 2001, 17, 63)。

美国专利 3,932,943 公开了一种制备冻干生物制品的方法, 所述方法通过将含生物活性组分的溶液或胶体悬浮液喷雾到移动的氟碳冷冻剂浴中并冻干得到的冷冻细滴。美国专利 4,848,094 还公开了制备基本球形的液体生物或有机组合物的冷冻细滴的方法和装置。

一种制备具有非常精确控制的粒径的球形聚合物珠粒的方法是通过沉降聚合(E. Ruckenstein 等人, Polymer, 1995, 36, 2857; E. Ruckenstein 等人, J. Appl. Polym. Sci., 1996, 61, 1949)。在这种方法中, 单体细滴在通过不混溶介质沉降时部分聚合。这样制备的珠粒的粒径分布可以非常窄, 因为细滴在沉降时相互空间分离。美国专利 6,277,932 公开了形成反相珠粒的方法。由于聚合物高度化学交联, 因此这些方法没有一种能制备水溶性材料。

本发明的一个目的是提供具有所需性质的高多孔性珠粒, 所述性质包括例如高浸入(intrusion)体积(或反过来说, 低堆积密度)、均匀粒度分布、均匀形状分布, 并且取决于珠粒的最终用途的水溶性。本发明的另一个目的是提供制备这种珠粒的简单而有效的方法。

本发明的第一方面提供亲水多孔聚合物珠粒群, 该群中各珠粒均包括水溶性聚合物材料的三维开孔网格, 所述网格具有多孔结构, 提供了各珠粒中至少约 3 ml/g 的浸入体积, 珠粒群中的各珠粒具有基本均匀的形状和尺寸分布。

本发明也提供了包括水溶性聚合物材料的三维开孔网格的亲水多孔聚合物珠粒, 所述网格具有多孔结构, 提供了珠粒至少约 3 ml/g 的浸入体积。

优选各珠粒中的浸入体积为至少约 3.5 ml/g, 更优选至少约 4 ml/g, 再更优选至少约 4.5 ml/g, 最优选至少约 5 ml/g。例如, 浸入体积可为约 3-20 ml/g, 优选约 3.5-18.0 ml/g, 更优选约 4-17 ml/g, 甚至更优选约 4.5-16.5 ml/g, 最优选约 5-16 ml/g。本发明的特别优选

的珠粒的浸入体积为约 4-7 ml/g, 更优选约 4.5-6.5 ml/g, 最优选约 5-6 ml/g。

根据本发明的第一方面的珠粒为亲水珠粒, 聚合网格由水溶性聚合物材料形成。但是, 在本发明的另一方面, 将珠粒群用化学交联剂处理而得到共价交联珠粒, 所述珠粒不溶于水并且具有增强的机械强度, 但另外保持了与未交联珠粒相同或相似的浸入体积、形状分布和粒度分布的特征。

本发明的多孔亲水珠粒可由乳液形成, 优选由具有约 50-80% 内相的乳液形成。

本发明的珠粒的堆积密度优选为约 0.05-1.0 g/cm³, 更优选约 0.1-0.75 g/cm³, 最优选约 0.2-0.5 g/cm³。

采用下述方法由乳液得到本发明的珠粒。这些珠粒通常显示出一种以上不同类型的孔, 至少一种类型的孔由乳液的含水组分从珠粒网格中消除而产生, 至少一种其他类型的孔由乳液的有机组分从珠粒网格中消除而产生。孔型的形状、尺寸或其他特征可各不相同。所述原料乳液通常包含表面活性剂乳化剂, 在这种情况下珠粒的网格还可包括表面活性剂部分。这种表面活性剂部分可分布于整个网格, 并且可与所述网格化学或物理结合。

优选本发明的珠粒至少为基本球形。因此, 在本发明的一个优选实施方案中, 提供了多种多孔亲水珠粒, 各珠粒具有与表面活性剂部分互连的模板结构, 所述珠粒具有基本均匀的尺寸分布, 浸入体积为 5-6 ml/g, 堆积密度为 0.2-0.5 g/cm³, 各珠粒由内相为 50-80% 的乳液形成。

除了亲水性外, 本发明的多孔亲水聚合物珠粒具有许多先有技术聚合物珠粒的所需性质, 如注入 HIPE-模板的孔隙率和标准粒径分布。所述珠粒可由各种高内相乳液(HIPE)制备, 或从内相体积低于 74.05% HIPE 限度的乳液制备。具体地说, 所述亲水聚合物珠粒易溶于溶剂(如水)中并且可非常快地释放出在网格内含的活性物质。所述

亲水聚合物珠粒包含可有助于使用时珠粒溶解的大孔结构。这样获得的珠粒具有高孔隙率的规则孔。所述孔优选互连并且开孔到表面。所述珠粒可为球形并且珠粒的粒径可非常精确地控制。虽然对某些应用来说，可能需要通过交联剂化学交联聚合物组分，但本发明的珠粒不像其他 HIPE 基多孔珠粒，其无需交联。在本发明的一个优选实施方案中，珠粒结构包括表面活性剂部分，并且表面活性剂被整合到整个珠粒结构中。显然珠粒结构适用于生物医学和化学领域的诸多应用，如标签或传感装置载体、亲和色谱、酶的固定、药物传递和清洁剂等。

本发明的另一方面提供了一种制备多孔亲水聚合物珠粒的方法，所述方法包括下列步骤：

- a) 提供包括水相、有机相和亲水聚合物材料的乳液；
- b) 提供在有效冷冻乳液的温度下的流体介质；
- c) 让乳液细滴与流体介质接触一段有效形成冷冻细滴的时间；
- d) 分离冷冻细滴；和
- e) 冷冻干燥细滴形成珠粒。

另外，制备多孔亲水聚合物珠粒的上述方法也可包括交联步骤，其中所述珠粒通过交联剂化学交联。所述多孔珠粒可在冷冻干燥后交联以便提高其机械强度或改变其溶解性。交联剂的选择随聚合物材料的不同而不同。交联剂的量也可随珠粒中存在的聚合物材料的量和所需交联程度的不同而不同。许多人们熟悉的交联剂均适用于交联步骤。用于实施例的交联剂可选自二胺和多胺，这类交联剂与聚合物主链上的羟基和/或羧基部分交联。优选的交联剂包括二异氰酸酯化合物，可以是脂族、环脂族或芳族二异氰酸酯。特别优选的交联剂包括 2,4-甲苯二异氰酸酯、4,4'-二苯基甲烷二异氰酸酯和 1,4-苯二异氰酸酯。

优选所述乳液包括乳化剂。所述乳液可包括溶有亲水聚合物材料的水连续相和有机分散相。所述乳液也可包括水包油高内相乳液。

或者,所述乳液可包括油包水高内相乳液。此外,所述乳化剂可选自一种或多种下面的表面活性剂:非离子、阳离子、阴离子或两性表面活性剂。所述表面活性剂可在形成珠粒后通过洗涤或通过煅烧(在有机/无机复合物的情况下)除去。

本领域技术人员明了也可使用已知的促进形成稳定乳液(特别是稳定的油/水 HIPE)的物质。优选的乳化剂为水十二烷基硫酸钠。优选所述乳化剂占连续相的约 1-60%重量。更优选所述乳化剂占连续相的约 2-40%重量并更优选约 5-25%重量。

本发明的再一方面提供了一种制备如上所述的多孔亲水聚合物珠粒的方法,其中所述聚合物材料选自以下聚合物的一种或多种:聚乙烯醇、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚乙基吡咯烷酮、聚丙烯酸、聚丙烯酸钠盐、聚丙烯酰胺、聚苯乙烯磺酸钠、聚(2-丙烯酰胺基-2-甲基-1-丙磺酸)和多糖。珠粒的强度、亲水性或其他性质可通过选择不同的聚合物、不同的聚合物浓度、或不同的内相体积比来调节。所述聚合物可选自多种基本油溶的聚合物,例如聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚丙烯酸酯、聚乳酸、聚乙醇酸和聚己内酯。复合珠粒的溶解可产生油性聚合物在水中的水分散体或“胶乳”。优选聚合物材料在连续相中以约 1-50%重量的浓度存在。更优选,聚合物材料以约 3-10%重量的浓度存在于连续相中。

本发明的另一方面提供了一种制备如上所述的多孔亲水聚合物珠粒的方法,其中所述有机分散相包含有机溶剂。所述有机溶剂可选自下面溶剂的一种或多种:庚烷、正己烷、异辛烷、十二烷、癸烷、甲苯、二甲苯、环己烷、矿物油、二氯甲烷、二氯乙烷和四氯乙烷。优选所述有机溶剂占溶液体积的约 20-95%,更优选约 50-90%。例如,所述有机溶剂可占溶液体积的约 50%或以上。更优选所述有机溶剂占乳液体积的约 74%或以上。在内相中的有机溶剂可包括油性染料和/或其他油性分子。由于二氯甲烷的低沸点和高压蒸汽压,优选二氯甲烷用作溶剂。另一种优选的溶剂是环己烷,因为环己烷的熔

点高于水，环己烷的比热容远低于水。这导致乳液液滴的快速冷冻。因为环己烷的熔点更高，所以冷冻乳液液滴可在约-196℃到-10℃间的各温度下冷冻干燥。

本发明的另一方面提供了一种制备多孔亲水聚合物珠粒的方法，其中水相可包括无机盐或胶体二氧化硅。或者，水相可包括水溶性染料或其他水溶性分子或金属纳米颗粒。如果将金属纳米颗粒加入到水溶液中，可获得纳米颗粒/聚合物复合物珠粒。如果纳米颗粒随后被选择性萃取，就在模板孔结构中留下纳米尺寸的孔。或者，金属纳米颗粒可通过多孔聚合物珠粒的快速溶解再分散于水溶液中。

在珠粒的最终使用中可能需要在珠粒的多孔结构中混入活性成分。这可通过在水溶液、有机溶剂、乳液或冷冻介质的一个或多个中提供一种或多种这种添加剂来完成。这种添加剂可包括例如药物、酶、染料、清洁剂、漂白剂、织物柔软剂、衣服护理剂、氧化剂、还原剂、食用香料、日用香料、金属纳米颗粒、维生素和营养制品。本领域技术人员知道在生物和化学领域的其他添加剂也可用于本发明的方法中。根据具体情况，优选添加剂的浓度为约1-50%重量，更优选约10-30%重量，基于水溶液、有机溶剂、乳液或冷冻介质的重量计算。如果酶被用作添加剂，它们可加入到水溶液中或加入到油相中。酶将截留在获得的多孔珠粒的聚合物基材内，酶的活性应在冷冻和冷冻干燥后得以保留。

可将基本水溶性的无机或有机添加剂溶解在水连续相中，以便增强聚合物珠粒的强度或在高温煅烧后形成高孔性无机骨架。水溶性结构的添加剂可包括但不限于：部分水解的二氧化硅前体(即硅溶胶)、其他烷氧化物溶胶和硅酸钠。或者，可加入水溶性添加剂，以在珠粒溶解时，将该添加剂传递到水溶液中。所述水溶性添加剂可选自多种基本水溶性的化合物诸如药用活性物、染料、氧化剂、还原剂、食用香料、日用香料和维生素或营养制品。水溶性添加剂可单独使用或混合使用。

或者，基本水不溶性的无机或有机添加剂可分散在水连续相中，以增强聚合物珠粒的强度或在煅烧后形成高孔性无机骨架。水不溶性结构添加剂可包括二氧化硅纳米颗粒、金属纳米颗粒、粘土分散体和其他颗粒无机填料的分散体。或者，可加入水不溶性添加剂，以在珠粒溶解时，使该添加剂分散到水溶液中。水不溶性添加剂可选自多种可分散于乳液水相的基本上水不溶性化合物。这种水不溶性添加剂可选自以下物质的一种或多种：水不溶性药用活性物、水不溶性染料、水不溶性氧化剂、水不溶性还原剂、水不溶性食用香料和水不溶性日用香料。

可将基本油溶性无机或有机添加剂溶解在油分散相中，以在珠粒溶解时，将该添加剂传递到水溶液中。在冷冻干燥后油溶性添加剂可作为细颗粒在多孔珠粒结构内沉积。油溶性添加剂可选自多种基本油溶性化合物，并可选自以下物质的一种或多种：药用活性物、染料、氧化剂、还原剂、食用香料、日用香料、油溶性金属纳米颗粒、和维生素或营养制品。或者，油相本身可以是为在珠粒溶解时可以细滴形式传递到水溶液中的目的而选择的高沸点液体。

可将基本油不溶性无机或有机添加剂分散在油分散相中，以在珠粒溶解时，将该添加剂传递到水溶液中(例如 veobtainable 油、食用油、香精油)。所述油不溶性添加剂可在冷冻干燥后以细粒沉积在多孔珠粒结构内。油不溶性添加剂可选自各种基本油不溶性化合物并可包括一种或多种下面的物质：油不溶性药用活性物、油不溶性染料、油不溶性氧化剂、油不溶性还原剂、油不溶性食用香料和油不溶性日用香料。

在本发明的方法中，流体介质优选对聚合物材料惰性。优选所述流体介质的温度低于乳液各组分的凝固点，并优选处于低得多的温度以便于快速冷冻。所述流体介质优选为在标准温度和压力下为气体或蒸气的液化物质。要求所述流体介质的温度维持在-10℃到-196℃下。所述流体介质选自下面的一种或多种：液氮、液氨、液化稀

有气体(如氩气)、氧化氯代烃(如三氯乙烯)、含氯氟烃、氟利昂、己烷、二甲基丁烯、异庚烷或枯烯。冷冻珠粒可与液氮接触时直接干燥。此外,冷冻珠粒可在直接干燥时施加真空。或者,冷冻珠粒可转移到冷冻干燥器中干燥。由于非常低的沸点、惰性、易脱除和经济性,液氮是优选的流体介质。

所述乳液一般通过使用磁力搅棒、均质器或旋转机械搅拌器在强剪切条件下制备。本发明的多孔珠粒的性质如孔径、孔径分布和窗数(number of windows)可受用于制备乳液的搅拌方法或搅拌速度以及表面活性剂浓度的影响。

乳液制备后,乳液被注入或喷雾到冷冻流体介质中。这种细滴可用已知方法形成喷雾,例如通过使乳液通过转盘喷雾装置、振动声频调制喷嘴、同心喷嘴或简单的重力滴加装置来形成喷雾。当使用振动声频调制喷嘴时,优选用电静使细滴侧向偏转以防止碰撞。在本发明的一个优选方法中,乳液被注入含流体冷冻介质的垂直安装的玻璃容器中。使用注射泵通过一个针头进行连续注射。细滴尺寸可随针头直径的变化而变化。可调节注射速率来获得细碎分离的单个珠粒。珠粒的平均直径优选为 0.2-5 mm,更优选 0.5-4 mm,最优选 0.5-3 mm。珠粒直径的标准偏差优选为 0.2-15%,更优选 0.5-10%,最优选 1-3%。

在本发明中,将流体介质装满恒温容器。将一个较小的玻璃容器置于该恒温容器内。将流体介质装满小玻璃容器。然后将乳液注入或喷入小玻璃容器中。一旦乳液注入到液氮中,短时间内细滴就漂浮在沸腾液体的弯月面上。完全冷冻后,细滴在液体介质中沉降到小玻璃容器的底部。

冷冻的珠粒可通过将小玻璃容器置于高真空下并同时仍然冷却周围的恒温容器来冷冻干燥。或者,冷冻珠粒可通过从小玻璃容器转移冷冻珠粒而在各种温度下的商品冷冻干燥器中冷冻干燥。冷冻干燥步骤可进行约 72 小时以便获得干燥的多孔珠粒。

所产生的多孔珠粒通常包括两种类型的孔。一种来自固体冰的升华。这种孔结构可通过改变聚合物、聚合物分子量、聚合物浓度、内相性质、冷冻温度、或冷冻干燥温度而不同。另一种类型的孔结构来源于冷冻乳液模板的结构。如上所述，这些结构可通过控制模板乳液的结构来改变。

在珠粒表面有两种尺寸的孔，一种来自乳液模板，另一种来自固体冰的升华。所述孔不仅在珠粒结构内互连，而且连接到开孔表面。

干燥后在没有化学交联的情况下，高多孔亲水珠粒可在环境温度下非常快地(<1 秒)溶解于水中。这对于截留在孔结构内的添加剂的快速释放是有用的，其具体例子在上面描述。

无机/聚合物复合多孔珠粒(包括无机盐或二氧化硅胶体)可在冷冻干燥后煅烧除去有机相。从该过程获得骨架多孔无机珠粒。适合的用途包括化学品的储运、载体施用(如催化反应介质或过滤介质)和绝缘和分离用途。

参照所附实施例和图，通过实施例更具体地说明现将制备本发明的多孔珠粒的方法。

图 1 显示了实施例 1 制备的珠粒的光学显微镜图。

图 2 显示了实施例 1 制备的珠粒表面的高倍($\times 4000$)电子显微镜图。

图 3 显示了实施例 1 制备的珠粒的内部结构的低倍($\times 1500$)电子显微镜图。

图 4 显示了实施例 1 制备的珠粒剖面表面界面的低倍($\times 1000$)电子显微镜图。

图 5 显示了跟踪实施例 1 制备的单颗珠粒的溶解过程的一系列慢时间的光学显微镜图。

图 6 显示了实施例 2 制备的珠粒剖面的内部结构的高倍($\times 2500$)电子显微镜图。

图 7 显示了实施例 3 制备的珠粒剖面的内部结构的低倍($\times 1250$)

电子显微镜图。

图 8 显示了实施例 3 制备的珠粒剖面的内部结构的高倍($\times 2500$)电子显微镜图。

图 9 显示了实施例 5 制备的珠粒的低倍光学图像。

图 10 显示了溶解于一试管蒸馏水中的实施例 5 制备的吸油珠粒的图像。

图 11 显示了实施例 6 制备的珠粒内部结构的低倍($\times 1000$)电子显微镜图。

图 12 显示了实施例 7 制备的珠粒的图像。

图 13 显示了实施例 8 制备的珠粒的内部结构的低倍($\times 200$)电子显微镜图。

图 14 显示了实施例 9 制备的珠粒的内部结构的低倍($\times 500$)电子显微镜图。

图 15 显示了实施例 11 制备的珠粒的图像。

图 16 显示了溶液蒸发后实施例 11 制备的珠粒的溶解释放的金属纳米颗粒的透射电子显微镜格栅图。

图 17 显示了实施例 13 制备的珠粒的图像。

图 18 显示了实施例 18 制备的珠粒的图像。

图 19 显示了实施例 20 制备的珠粒的内部结构的低倍($\times 100$)电子显微镜图。

图 20 显示了实施例 23 制备的珠粒的内部结构的高放大倍数($\times 2000$)电子显微镜图。

图 21 显示了由实施例 23 制备的珠粒的溶解释放的 PS 颗粒的水胶乳的图像。

图 22 显示了图 21 所显示了胶乳蒸发后沉积在铝棒上的 PS 颗粒的电子显微镜图。

图 23 显示了实施例 25 中形成的胶乳蒸发后沉积在铝棒上的聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)颗粒的电子显微镜图。

使用低倍(通常 $\times 10$)得到珠粒的光学显微镜图像。发现实施例中的所有这些珠粒均相当均匀和球形。

珠粒的扫描电子显微镜图在 Hitachi 电子显微镜上进行。除了在通过扫描电镜观察珠粒前涂覆约 10 nm 的金层外, 珠粒没有经任何其它处理。为了观察内部多孔结构, 用刀片将珠粒切成两半。

用汞气孔测定仪测定珠粒群积密度、孔体积和平均孔径。首先在室温、高真空下将样品脱气至少 24 小时。测量在 Micrometrics 生产的 Autopore 9500 汞气孔测定仪上进行。

实施例 1

进行实验, 以制备含有 75%内相的 PVA 多孔珠粒。通过将乳液注入到液滴制备亲水聚合物多孔珠粒。所述乳液包括水连续相(含聚合物)和油分散相。该研究中的组分和量列于表 1 中。

表 1

PVA 5%重量水溶液	2.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.31 g
二氯甲烷	6.0 ml

首先将聚乙烯醇(PVA, $M_w=9,000-10,000$ g/mol, 80%水解)加入到去离子水中形成 5%重量的 PVA 溶液。一边用 RW11 Basic IKA 浆式搅拌机搅拌, 一边加入表面活性剂和二氯甲烷, 形成高内相乳液(HIPE)。

将一小圆底烧瓶置于恒温容器在并随后将液氮倒入到两个容器中。使用 A-99 FZ Razel 注射泵通过 $0.6\text{ mm} \times 25\text{ mm}$ 针将乳液注入到小瓶的液氮中。调节注射以获得单独的珠粒。

注射后, 将小瓶直接与真空系统相连同时在恒温容器中保留液氮。冷冻干燥持续至少 72 小时, 以 100%收率得到白色的珠粒。

图 1 显示了所产生珠粒的光学显微镜图。发现平均粒径为 2.52 μm , 珠粒直径的标准偏差为 2.83%。堆积密度为 0.0754 g/cm^3 。

图 2 显示了高放大倍数下的珠粒表面。图 3 显示了在高放大倍数下珠粒剖面的内部结构。图 4 显示了珠粒剖面的表面界面。从这些结果可以清楚看出珠粒的孔内连并表面开孔。

当这些珠粒掉入 25℃ 蒸馏水中时, 观察到它们在没有搅拌下非常快速地溶解而得到透明、均匀的溶液。图 5 显示了跟踪单颗珠粒溶解过程的一系列慢过程的光学显微镜图。第一个图($t=0$ 秒)相应于水开始与珠粒接触的时间, 最后一个图($t=3.8$ 秒)显示几乎完全溶解时的珠粒。非常快的溶解过程来自于特殊的多孔结构、大的孔体积、和孔互连以及开孔到珠粒表面的组合。具较低孔隙率的对比样品溶解慢得多(参见实施例 2 和 3)。

进行进一步实验而得到实施例 2-22。用相同尺寸的针和相同的注射泵进行各实验。

实施例 2

进行实验, 以制备具有 50% 内相的 PVA 多孔珠粒。表 2 显示了该实验的各组分。PVA ($M_w = 9,000-10,000$ g/mol, 80% 水解)。(除非另有指明, 下面实施例均使用相同级别的 PVA)。使用与实施例 1 相同的步骤制备珠粒。

表 2

PVA 5%重量水溶液	4.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.60 g
二氯甲烷	4.0 ml

图 6 显示了珠粒剖面的内部结构。观察到两种类型的孔。小尺寸鱼骨状孔结构源于固体冰的升华, 该特征在没有乳液相的样品(参见实施例 3)中也观察到。较大的球形结构源于冷冻乳细滴的模板(templating)。

实施例 3 (对比例)

进行实验，以制备没有乳液模板的 PVA 多孔珠粒。制备 PVA (9,000-10,000 g/mol, 10%重量)的水溶液并将溶液直接注入液氮中。在实验中不存在乳液相。冷冻干燥后，获得白色均匀的 PVA 珠粒。珠粒可溶解于 25℃水中，但是溶解过程比实施例 1 形成的更高孔隙率的乳液模板的珠粒慢得多。

图 7 为低倍扫描电镜图像，其显示在该实验中制备的珠粒中的成行孔的阵列。图 8 还更详细地显示了鱼骨状多孔结构。这种类型的多孔性与实施例 1 和 2 中观察到的乳液模板结构不同并且源于冷冻干燥时材料中冷冻冰晶体的升华。

实施例 4

进行实验，以制备具有 50%内相的 PEG 多孔珠粒。表 3 显示了该实验所用的各组分及其用量。聚乙二醇(PEG, 平均 Mw = 8,000 g/mol)溶解于去离子水中制备 15.35%重量溶液。使用如前所述的步骤，用二氯甲烷乳化该溶液，并注入到液氮中。

表 3

PEG 15.35%重量水溶液	4.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.60 g
二氯甲烷	4.0 ml

通过将冷冻珠粒与液氮接触 48 小时将其冷冻干燥，并接着在干冰上进一步冷冻干燥 48 小时。然后在真空下升温至室温。得到均匀的干燥白色珠粒。

在 25℃下所述珠粒非常容易溶解于蒸馏水中。珠粒的内部结构包含两种类型的孔，类似于在实施例 2 中所述样品中观察到的结构。也发现在表面的孔与内部结构互连。

平均珠粒直径为 2.51 mm。珠粒直径的标准偏差为 6.57%。堆积

密度为 0.182 g/cm³。

实施例 5

进行实验，以制备具有 80%内相的 PEG 多孔珠粒并且在珠粒内包夹水溶性染料。按照实施例 1 的步骤，表 4 显示了用于该实验的组分和用量。

表 4

PEG 15.35%重量水溶液	2.0 ml
甲基橙	0.006 g
十二烷基硫酸钠(98%)	0.30 g
二氯甲烷	8.0 ml

将水溶性染料甲基橙加入到水溶液中。搅拌下将二氯甲烷逐渐加入到水溶液中而得到稳定的黄色乳液。然后将乳液缓慢注入到液氮中。与液氮接触将冷冻珠粒冷冻干燥，以 100%收率得到干燥、均匀尺寸、淡黄色的珠粒。

图 9 显示了所述珠粒的低倍光学图像。发现所述珠粒快速溶解于水中而形成均匀的亮橙色溶液。

没有发现所述珠粒能溶解于有机溶剂(如甲苯和二氯甲烷)。将珠粒样品称重。8 颗珠粒重 0.0058 g，然后将珠粒置于轻矿物油中。浸泡 30 分钟后，从油中取出珠粒，过量油用纸巾从珠粒表面拭除。然后再将珠粒称重，吸油珠粒的质量为 0.0416 g。这相当于质量升高 717%，证明包含所述珠粒的材料是非常好的吸收剂。

然后将吸油珠粒置于 2 ml 25℃ 水中。观察到珠粒溶解非常快，释放出水溶性染料和油相而形成黄色溶液，如图 10 所示。没有观察到油作为单独相分离出来，并且显示出形成了高度分散的水包油悬浮液，其在没有搅拌下稳定。溶解的聚乙二醇可用作表面活性剂。这里推想包夹在珠粒结构内微米尺寸乳液模板区域的油可有助于溶解时油作为细分散体释放。该实施例演示了亲水和疏水添加剂从多

孔珠粒复合物的同时释放。

平均珠粒直径为 2.56 mm。珠粒直径的标准偏差为 2.93%。堆积密度为 0.079 g/cm³。浸入体积为 8.96 ml/g。

实施例 6 (对比例)

进行实验，以制备没有乳液模板的 PE-PEO 多孔珠粒。原则上，两亲嵌段共聚物可用作表面活性剂(稳定乳液)和用作聚合物基材本身。在 15℃ 下将乙烯-环氧乙烷嵌段共聚物(EO 含量 50%，Mw 1,400 g/mol)溶解于水中形成饱和溶液。将该溶液直接注入到液氮(没有乳液模板相)。冷冻干燥后，获得白色均匀珠粒。

图 11 显示了珠粒的内部结构。发现该结构非常不同于在类似条件下制备的 PVA 珠粒。

实施例 7

进行实验制备具有 50%内相的 PVA/PAA-Na 多孔珠粒。表 5 显示了用于该实验的组分和用量。

表 5

聚丙烯酸钠 10%重量溶液	2.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.40 g
PVA 5%重量溶液	2.0 ml
分散红 1/二氯甲烷溶液	4.0 ml

制备油溶性染料分散红 1 的二氯甲烷溶液(0.11%重量染料)。将 PVA 溶液(5%重量, 2.0 ml)、十二烷基硫酸钠(0.40 g)和聚丙烯酸钠水溶液(2 ml, 10%重量, Mw = 5,100 g/mol)混合。该深红色二氯甲烷溶液用作内相，通过混合获得深红色二氯甲烷乳液。将乳液缓慢注入到液氮中并通过快速冷冻将乳液结构锁定。冷冻干燥后，获得均匀的红色珠粒。图 12 显示了这些珠粒的光学图像。

然后在 25℃ 下将珠粒置于水中，珠粒非常快地溶解。水不溶性

染料作为非常细的颗粒分散于水中，一小时内不发生沉降。

然后在 25℃ 将另一珠粒置于二氯甲烷中，珠粒并不溶解。发现珠粒具有漂浮在二氯甲烷弯月面的倾向。与有机溶剂接触后珠粒表面快速变得非常深红。红色随时间扩散到整个二氯甲烷，逐渐得到均匀的红色溶液。

平均珠粒直径为 2.38 mm。珠粒直径的标准偏差为 4.67%。堆积密度为 0.1316 g/cm³。

实施例 8

进行实验以便评估多孔二氧化硅珠粒注入到液氮时的内部结构。将 LUDOX 二氧化硅胶体(二氧化硅含量为 50%)的溶液直接注入到液氮中。冷冻干燥后，获得均匀的白色珠粒。其内部结构显示于图 13。发现这些珠粒不溶于水。珠粒的表面积为 119 m²/g，类似于胶体二氧化硅的测试值(~140 m²/g)。平均珠粒直径为 2.92 mm。珠粒直径的标准偏差为 7.54%。堆积密度为 0.65 g/cm³。

实施例 9

进行实验，以制备具有 66%内相的 PVA/Zn(NO₃)₂ 复合多孔珠粒。表 6 显示了该实施例中乳液的组成。

表 6

PVA 5%重量水溶液	1.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.30 g
Zn(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O 20%重量溶液	1.0 ml
环己烷	4.0 ml

如前述实施例中所述，通过乳液模板制备无机/聚合物多孔复合珠粒。由于环己烷的高熔点(6.5℃)而被用作内相。因此，发现含乳液的细滴比使用二氯甲烷制备的样品更快地冷冻。此外，冷冻干燥过程也可使用商品冷冻干燥设备在更高温度下进行。

图 14 显示了珠粒的内部结构，其为在冷冻前乳液结构的复制图。

平均珠粒直径为 2.36 mm。标准偏差为 5.61%。堆积密度为 0.159 g/cm³。

实施例 10

进行实验，以制备具有 75%内相的 PVP 多孔珠粒。表 7 显示了在该实施例中乳液的组成。

聚乙烯吡咯烷酮 10%重量溶液	2.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.30 g
环己烷	6.0 ml

按照前述实施例的相同方法，使用另一种水溶性聚合物-聚乙烯吡咯烷酮(PVP K12, Mw = 3,500 g/mol)制备多孔珠粒。

将乳液注入到液氮中，然后转移并同时在-60℃冷冻干燥器中冷冻。通过该方法获得白色均匀的多孔珠粒。

平均珠粒直径为 2.64 mm。标准偏差为 4.10%。堆积密度为 0.061 g/cm³。

实施例 11

进行实验，以制备 PEG/金属纳米颗粒复合多孔珠粒。在该实验中制备金纳米颗粒/聚乙二醇复合珠粒。金纳米颗粒(50 mg)溶解于 10 ml 去离子水中。得到的溶液的颜色为深红色。然后将聚乙二醇(250 mg, Mw = 8,000 g/mol)溶解于 4 ml 这种纳米颗粒溶液中。将该溶液直接注入到液氮中并然后转移到冷冻干燥器中。

收集的干燥珠粒为紫色。该颜色表明纳米颗粒没有在结构内聚集。图 15 显示了紫色珠粒的图像，并且说明该颜色一致分布于整个珠粒，这表明金纳米颗粒和聚乙二醇也在整个珠粒一致地混合。将单颗珠粒溶解于甲醇中，并将得到的淡红色溶液在透射电子显微镜(TEM)格栅上蒸发。图 16 显示了从该格栅获得的 TEM 图像，表明颗

粒再从珠粒分散于溶液中没有聚集。纳米颗粒的平均直径为约 10 nm。这些复合珠粒在水中快速溶解。平均珠粒直径为 3.13 mm。珠粒直径的标准偏差为 4.51%。堆积密度为 0.060 g/cm³。

实施例 12

进行实验，以制备具有 50%内相的 PVA/二氧化硅颗粒复合多孔珠粒。表 8 显示了用于该实验的乳液的组成。

表 8

PVA 5%重量溶液	2.5 ml+2.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.45 g
LUDOX 二氧化硅胶体	0.5 ml
环己烷	6.0 ml

将 0.45 g 十二烷基硫酸钠和 0.5 ml LUDOX 二氧化硅胶体溶液 (SiO₂, 50%)溶解于 PVA 水溶液(5%重量, 2.5 ml)中。得到的溶液为浆状。再将 2.0 ml PVA 溶液(5%重量)加入到溶液中。搅拌下往溶液中加入环己烷(6.0 ml)乳化形成稳定的白色乳液。

将乳液注入到液氮中，将冷冻的珠粒转移到冷冻干燥器中。SEM 图片分析表明在该珠粒中乳液结构被模板化(template)。珠粒快速溶解于水中释放出二氧化硅胶体颗粒。平均珠粒直径为 2.58 mm。珠粒直径的标准偏差为 4.89%。堆积密度为 0.108 g/cm³。

实施例 13

进行实验，以制备具有 75%内相的二氧化硅颗粒多孔珠粒。表 9 显示了用于该实验的乳液的组成。

表 9

去离子水	2.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.30 g
LUDOX 二氧化硅胶体	0.2 ml
环己烷	7.0 ml

将 LUDOX 二氧化硅胶体溶液(SiO_2 , 50%)加入到 SDS/水溶液中。得到蓝色溶液。该溶液如实施例 12 所述用环己烷乳化。

将乳液注入到液氮中并将冷冻珠粒转移到冷冻干燥器中。

图 17 显示了收集的珠粒的光学图像。使用 SEM 进一步分析表明乳液结构被模板化而形成高度多孔的材料。也发现这些珠粒快速溶解于水中而释放二氧化硅胶体。平均珠粒直径为 3.04 μm 。珠粒直径的标准偏差为 4.14%。堆积密度为 0.047 g/cm^3 。浸入体积为 16.03 ml/g 。

实施例 14

进行实验，以制备具有 75%内相的 PVA/二氧化硅颗粒多孔珠粒。表 10 显示了用于该实验的乳液的组成。

表 10

去离子水	1.5 ml
LUDOX 二氧化硅胶体	0.2 ml
PVA 5%重量溶液	0.5 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.30 g
环己烷	7.0 ml

收集均匀白色珠粒。乳液结构被模板化而形成高度多孔的材料。发现这些珠粒不溶解于水。平均珠粒直径为 2.50 μm 。珠粒直径的标准偏差为 5.21%。堆积密度为 0.078 g/cm^3 。浸入体积为 9.78 ml/g 。

实施例 15

进行实验，以制备具有 75%内相的 PVA/Zn(NO₃)₂ 多孔珠粒。表 11 显示了用于该实验的乳液的组成。

表 11

PVA 5%重量溶液	1.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.30 g
Zn(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O 20%重量溶液	1.0 ml
环己烷	7.0 ml

将乳液注入到液氮中冷冻形成珠粒，然后将冷冻珠粒转移到冷冻干燥器中。

收集到的珠粒为白色并展现出在珠粒表面具有许多开孔的开放的、多孔乳液-模板化的内部结构。发现所述珠粒快速溶解于水中。

平均珠粒直径为 2.15 mm。珠粒直径的标准偏差为 7.01%。堆积密度为 0.159 g/cm³。

实施例 16

进行实验，以制备具有 80%内相的 PVA/PAA-Na 多孔珠粒。表 12 显示了用于该实验的乳液的组成。

表 12

PVA 5%重量溶液	1.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.30 g
聚丙烯酸钠(Mw=5100 g/mol) 10%重量溶液	1.0 ml
环己烷	8.0 ml

将乳液注入到液氮中冷冻成珠粒，然后将冷冻珠粒转移到冷冻干燥器中。收集的珠粒为白色并展现出在珠粒表面具许多开孔的开放的、多孔乳液-模板化的内部结构。也发现所述珠粒易溶解于水中。平均珠粒直径为 2.70 mm。珠粒直径的标准偏差为 4.96%。堆积密度

为 0.071 g/cm^3 。

实施例 17

进行实验，以制备具有 80%内相的 PAA-Na 多孔珠粒。表 13 显示了用于该实验的乳液的组成。

表 13

去离子水	1.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.30 g
聚丙烯酸钠($M_w=5100 \text{ g/mol}$) 10%重量溶液	1.0 ml
环己烷	8.0 ml

将乳液注入到液氮中冷冻成珠粒，然后将冷冻珠粒转移到冷冻干燥器中。收集的珠粒为白色并展现出在珠粒表面具许多开孔的开放的、多孔乳液-模板化的内部结构。也发现所述珠粒易溶解于水中。平均珠粒直径为 2.79 mm 。珠粒直径的标准偏差为 3.22%。堆积密度为 0.046 g/cm^3 。浸入体积为 17.24 ml/g 。

实施例 18

进行实验，以制备没有乳液模板化的 PSS 多孔珠粒。将聚(4-苯乙烯磺酸钠)(PSS, 20%重量水溶液)水溶液直接注入到液氮中。冷冻干燥后收集珠粒。图 18 显示了珠粒的光学图像。珠粒的内部结构类似于实施例 3 中制备的 PVA 珠粒，但是没那么多孔。该珠粒机械刚性并缓慢溶解于水。平均珠粒直径为 2.74 mm 。珠粒直径的标准偏差为 4.07%。堆积密度为 0.247 g/cm^3 。

实施例 19

进行实验，以制备具 80%内相的 PSS 多孔珠粒。表 14 显示了用于该实验的乳液的组成。

表 14

去离子水	1.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.20 g
PSS 20%重量溶液	1.0 ml
环己烷	8.0 ml

按照表 14 制备乳液。乳液非常稳定并且具有极淡黄色的外观。将乳液注入到液氮中冷冻成珠粒，然后将冷冻珠粒在商品冷冻干燥器中冷冻干燥。收集到具多孔乳液-放样结构的均匀珠粒。发现所述珠粒非常易溶解于水中。平均珠粒直径为 2.93 mm。珠粒直径的标准偏差为 6.23%。堆积密度为 0.049 g/cm³。浸入体积为 15.94 ml/g。

实施例 20

进行由原硅酸四乙酯(TEOS)溶液制备珠粒的实验。表 15 显示了用于该实验的乳液的组成。

表 15

去离子水	1.0 ml
十六烷基三甲基溴化铵	0.12 g
TEOS 溶液	1.0 ml
环己烷	7.0 ml

通过皂化方法制备 TEOS 溶液并存贮在约-20℃的冷柜中。在制备乳液时加入少量 HCl 溶液。发现乳液具有有限的稳定性，并且通过该方法只制备了少量珠粒。冷冻干燥后珠粒的内部结构显示于图 19。

实施例 21

进行制备具 75%内相的 PVA/Na₂SiO₃ 多孔珠粒的实验。表 16 显示了用于该实验的乳液的组成。

表 14

去离子水	1.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.20 g
Na ₂ SiO ₃ 溶液	1.0 ml
PVA 5%重量溶液	1.0 ml
环己烷	9.0 ml

Na₂SiO₃ 溶液购自 Aldrich, 即购即用。按照表 16 所示的配方制备稳定乳液。注入液氮时, 含乳液细滴非常快地冷冻。冷冻干燥后, 收集均匀的白色珠粒。虽然发现该珠粒不溶于水, 但是其内部结构和表面结构类似于前述实施例。平均珠粒直径为 2.71 mm。珠粒直径的标准偏差为 4.67%。堆积密度为 0.104 g/cm³。浸入体积为 7.09 ml/g。

实施例 22

为了开发 PVA 和 PEG 多孔珠粒的交联方法进行实验。大部分通过该方法制备的珠粒具有较低的机械强度并且高度水溶性。通过化学交联聚合物, 可提高机械强度并使材料不溶。

将实施例 1 制备的多孔 PVA 珠粒样品(0.0815 g)加入到甲苯(50 ml)中。加入交联剂甲苯-2,4-二异氰酸酯(0.7236 g)与催化剂(三乙胺, 0.0188 g)。将溶液在 85℃回流 3 天。通过过滤回收 PVA 珠粒, 用甲苯洗涤并真空干燥。发现交联珠粒具有改善的机械强度, 也发现其不溶于水。交联后保留球形和内部多孔结构。也保留了珠粒表面的开孔。

将在实施例 5 中制备的黄色 PEG 多孔珠粒样品(0.0634 g) 加入到甲苯(50 ml)中。加入交联剂甲苯-2,4-二异氰酸酯(0.60 g)与催化剂(三乙胺, 0.012 g)。将溶液在 85℃回流 3 天。通过过滤回收黄色珠粒, 用甲苯洗涤并真空干燥。发现交联珠粒具有改善的机械强度, 也发现其不溶于水。交联后保留球形和内多孔结构。也保留的珠粒表面的开孔。

实施例 23

进行实验，以制备 PVA/PS 多孔珠粒。表 17 显示了用于该实验的乳液的组成。

表 17

PVA 5%重量溶液	3.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.40 g
PS/环己烷溶液	3.0 ml

制备苯乙烯(PS, $M_w = 30,000$ g/mol)的环己烷溶液，使 PS 浓度为 13.25%重量。按照表 17 用 5%重量 PVA 溶液乳化。将乳液注入到液氮中，然后将冷冻珠粒在商品冷冻干燥器中冷冻干燥。冷冻干燥后收集均匀白色干燥珠粒。

图 20 显示了复合珠粒内部结构的电子显微镜图。冷冻干燥后，PS 以在多孔 PVA 结构内的细颗粒形式从环己烷相中沉积出来。发现珠粒容易在 25℃溶解于蒸馏水中。如图 21 所示，从 PVA 基材释出沉淀的 PS 颗粒而形成均匀的不透明白色 PS 胶乳。观察到这种胶乳稳定而没有沉降至少 24 小时。这是一个聚合物在 PVA 珠粒的多孔结构内沉淀并接着释放在水中形成稳定胶乳的实例，这种类型的胶乳可用于涂料或其他类似用途。

所述胶乳稳定数天，但多天后观察到沉降。将少量胶乳在铝棒上蒸发。图 22 显示了由该胶乳形成的膜的 SEM 图像。观察到较均匀的微米级聚苯乙烯颗粒，平均直径约 2 μm 。这证明在一步珠粒制备法中形成了复杂的分级结构。

实施例 24

进行制备 PVA/聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)多孔复合珠粒的实验。表 18 显示了该实验所用的乳液的组成。

表 18

PVA 5%重量溶液	3.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.42 g
PLGA/CH ₂ Cl ₂ 溶液	3.5 ml

制备聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA, 50/50, Birmingham Polymers, Inc.)的 CH₂Cl₂ 溶液而使 PLGA 浓度为 24.04%重量。将该溶液按照表 18 用 5%重量 PVA 溶液乳化。将乳液注入到液氮中, 冷冻干燥后收集均匀白色干燥珠粒。

SEM 结果显示在珠粒内发生了一些相分离。观察到 PLGA 颗粒包埋于多孔 PVA 基材中。珠粒在水中快速溶解而形成展现稳定性有限的 PLGA 水胶乳。将少量这种胶乳在铝棒上蒸发。通过 SEM 分析观察到微米级 PLGA 颗粒。这证明在一步珠粒制备法中形成了复杂的分级结构。

实施例 25

进行实验, 以制备 PVA/DL-丙交酯-乙交酯共聚物(PLGA)多孔复合珠粒的实验。表 19 显示了该实验所用的乳液的组成。

表 19

PVA 5%重量溶液	3.0 ml
十二烷基硫酸钠(98%)	0.42 g
PLGA/CH ₂ Cl ₂ /染料溶液	2.0 ml

制备分散红 1 的 CH₂Cl₂ 溶液, 然后向该溶液加入聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA, 50/50, Birmingham Polymers, Inc.), 使 PLGA 浓度为 13.40%重量。如前所述用 PVA 水溶液形成乳液, 并冷冻形成珠粒。冷冻干燥后收集红色珠粒。

当珠粒溶解于水中时, 观察到形成了红色胶乳。将少量这种胶乳在铝棒上蒸发。通过 SEM 分析观察到微米级 PLGA 颗粒, 证明在一步珠粒制备法中形成了复杂的分级结构。图 23 显示了通过 PVA 溶解而由珠粒释放的胶乳颗粒的 SEM 图像。

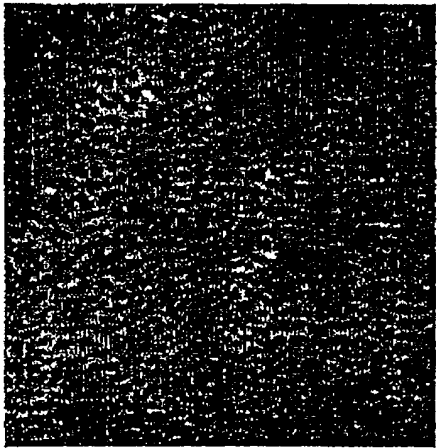


图 2 (x 4000)

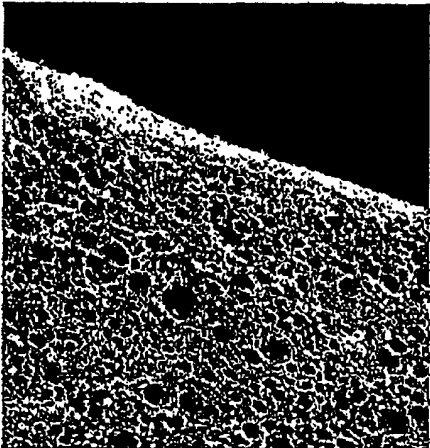


图 4 (x 1000)

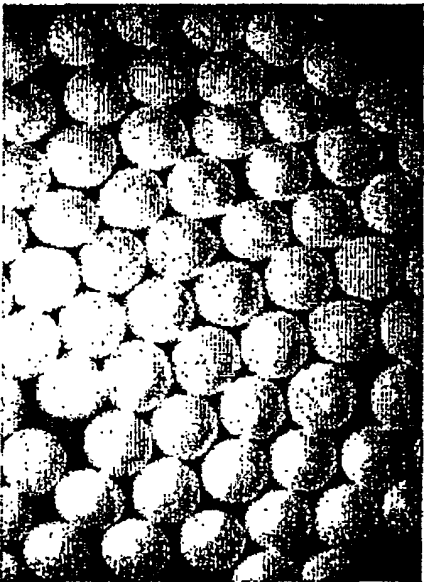


图 1

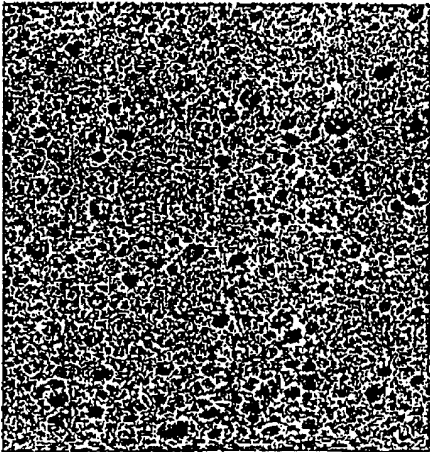


图 3 (x 1500)

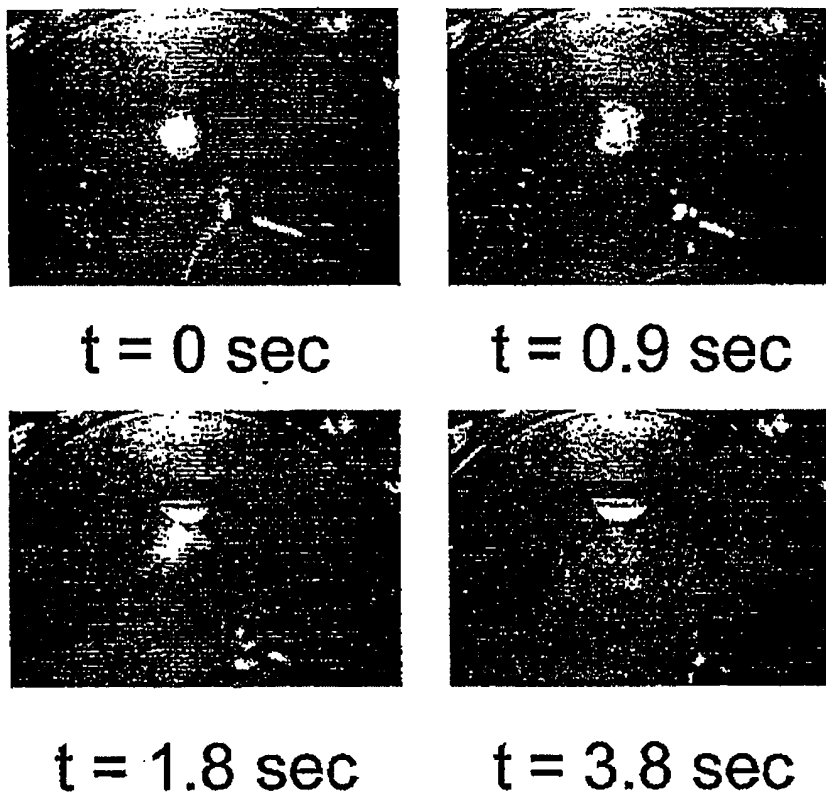


图 5



图 7 (x 1250)

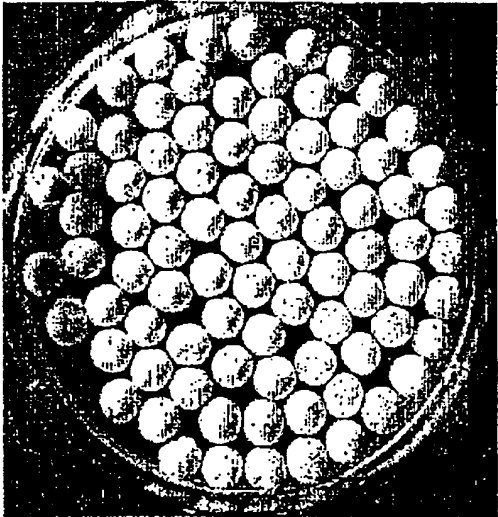


图 9



图 6 (x 2500)



图 8 (x 2000)

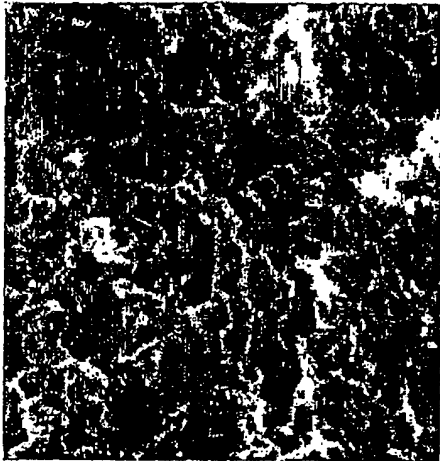


图 11 (x 1000)



图 13 (x 200)

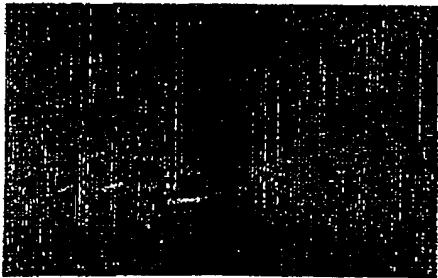


图 10

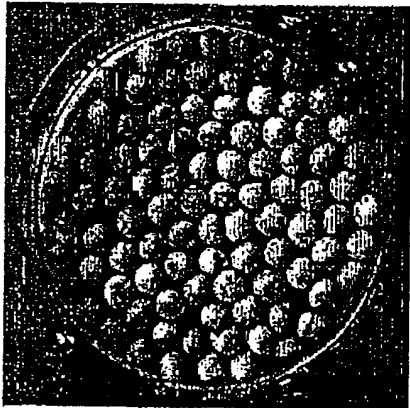


图 12

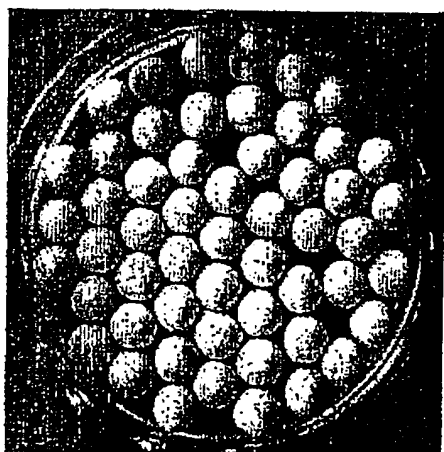


图 15

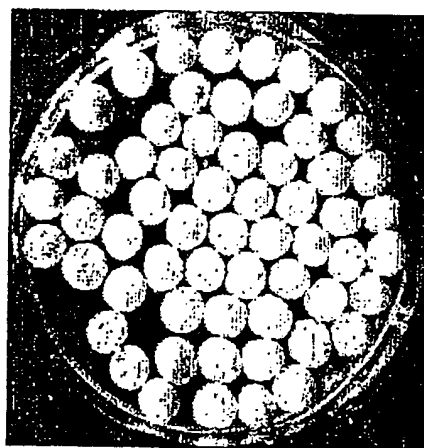


图 17

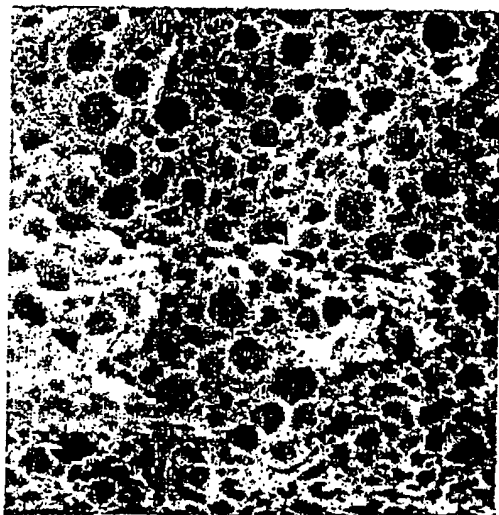


图 14 (x 500)



图 16

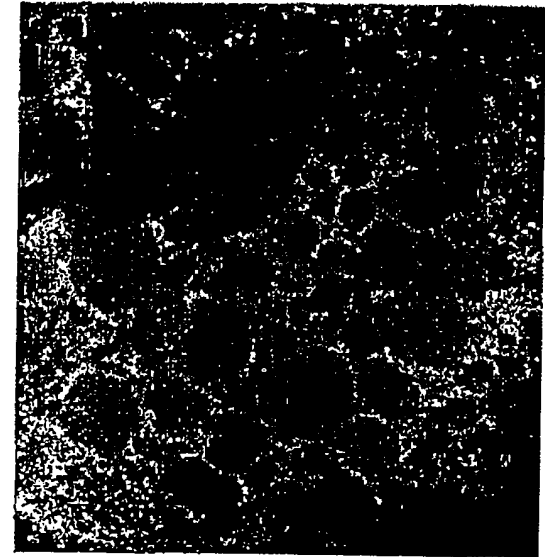


图 19 (x 100)

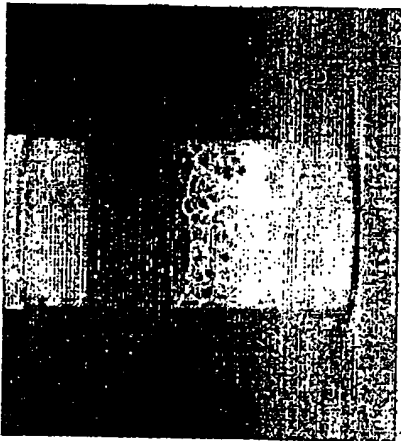


图 21

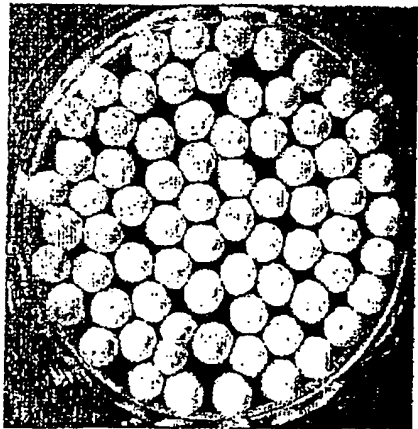


图 18

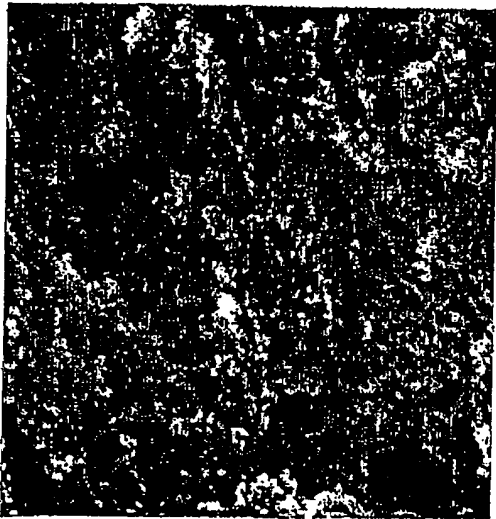


图 20 (x 2000)

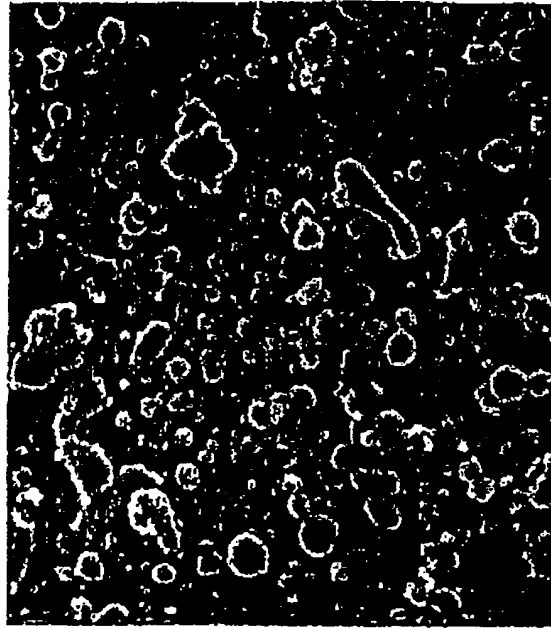


图 23

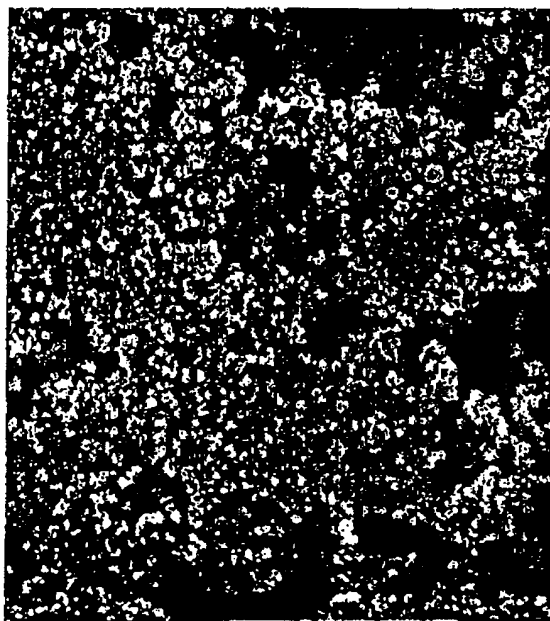


图 22