[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C08F 2/10
C08F 2/38 A61K 47/32

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99124646.2

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1134453C

[22] 申请日 1999.12.15 [21] 申请号 99124646.2
[30] 优先权
[32] 1998.12.15 [33] DE [31] 19857897.0
[71] 专利权人 BASF 公司
地址 联邦德国路德维希港
[72] 发明人 M·安格尔 K·科尔特 A·桑纳
审查员 林 琳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘元金 温宏艳

权利要求书 2 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 聚合物水分散体的制备方法

[57] 摘要

一种制备聚合物水分散体的方法，包含在水相体系中使至少一种可自由基聚合的烯键不饱和单体在聚合引发剂存在下进行聚合，其中在制备过程中通过加入至少两种不同的碱试剂而其中至少一种所说的碱试剂是分多步加入的这种方法来调节该水分散体的 pH 值。

ISSN1008-4274

1. 一种制备聚合物水分散体的方法，包括在一种水相体系中、在聚合引发剂存在下使至少一种可自由基聚合的烯键不饱和单体聚合，该方法包括在制备过程中通过加入至少两种不同的碱试剂而其中至少一种碱试剂是分多步加入的这种方法来调节该水分散体的pH值，其中所述的可自由基聚合的烯键不饱和单体包含选自下列一组的化合物：单烯键不饱和的C_3～C_8羧酸的C_1～C_{24}烷基酯、单烯键不饱和的C_4～C_8二羧酸的C_1～C_{24}烷基酯、脂族C_1～C_{24}羧酸的乙烯酯、单烯键不饱和C_3～C_8羧酸的酰胺、C_1～C_{24}烷基乙烯醚、单烯键不饱和C_3～C_8羧酸的N－C_1～C_{24}烷基取代酰胺、单烯键不饱和C_3～C_8羧酸的N,N－C_1～C_{24}二烷基取代酰胺、N－乙烯基内酰胺和苯乙烯和丁二烯，其中所用的至少一种碱试剂是选自碳酸、硼酸、乙酸、柠檬酸和磷酸这些酸的盐，而另外的碱试剂包含至少一种选自碱金属氢氧化物和碱土金属氢氧化物、氨以及伯、仲和叔胺的碱。

2. 如权利要求1所要求的方法，其中不同碱试剂的加入是在不同时间完成的。

3. 如权利要求1或2所要求的方法，其中所说的聚合是在酸性聚合引发剂存在下发生的。

4. 如权利要求1或2所要求的方法，其中可自由基聚合的烯键不饱和单体包含丙烯酸和/或甲基丙烯酸的C_1～C_6烷基酯。

5. 如权利要求1或2所要求的方法，其中至少一种碱试剂的加入是至少分两步进行的。

6. 如权利要求1或2所要求的方法，其中选自碳酸、硼酸、乙酸、柠檬酸和磷酸这些酸的盐的加入是至少分两步进行的。

7. 如权利要求1或2所要求的方法，其中：

a) 使至少一种可自由基聚合的烯键不饱和单体在酸性聚合引发剂存在下、在pH值为1～7.5的条件下进行聚合，通过加入选自碳酸、硼酸、乙酸、柠檬酸和磷酸这些酸的盐使pH保持恒定，

b) 在聚合引发剂消耗完之后，在不调节pH值条件下使反应混合物进行后聚合以降低单体含量，

c) 在聚合后得到的水分散体中再加入选自碳酸、硼酸、乙酸、柠檬酸和磷酸这些酸的盐，使之产生缓冲作用，以及

d) 随后，通过加入选自碱金属氢氧化物和碱土金属氢氧化物及氨这些碱将该分散体的 pH 值调节至 6～10。

或者其中：紧随本方法的步骤 b)之后，按照步骤 d)的方法先将聚合物分散体的 pH 值调节至 6～10，然后再进行步骤 c)。

8. 如权利要求 7 所要求的方法，其中烯键不饱和单体和步骤 a)中的聚合引发剂是以半间歇的操作方法通过不同的加料口同时计量加入到聚合反应器中去的。

9. 如权利要求 7 所要求的方法，其中氧化还原体系用作步骤 b)的后聚合引发剂。

10. 如权利要求 7 所要求的方法，其中由 H_2O_2、抗坏血酸和/或硫酸亚铁构成的氧化还原体系用作步骤 b)的后聚合引发剂。

11. 如权利要求 7 所要求的方法，其中步骤 c)和 d)是同时进行的。

12. 按照权利要求 1 所规定的方法制得的一种聚合物水分散体。

13. 如权利要求 12 所要求的聚合物水分散体，其残留单体含量低于 100ppm。

14. 如权利要求 12 所规定的聚合物分散体作为药物剂型的辅配剂的用途。

15. 如权利要求 14 所要求的用途，该用途是作为固体药物剂型涂覆组合物。

聚合物水分散体的制备方法

本发明涉及制备聚合物水分散体的方法，并涉及该聚合物分散体在药物剂型中作为辅配剂的用途。

许多公开发表的文献涉及制备聚合物水分散体方法方面的研究，其中包括 H. Fikentscher 等人的文章（发表在 Angew. Chem. 72(1960)856）、A. Alexander 的文章（发表在 Prog. Polym. Sci.（聚合物科学进展） 3(1971)145）、G. Markert 的文章（发表在 Angew. Makromol. Chem. 123/124(1984)285）、“ Houben-Weyl，第 4 版，E20/2， 1150 ”中发表的文章和欧洲专利 EP - A - 0 450 437 及 EP - A - 0 627 450 。

根据不同的应用领域，这类聚合物分散体往往以全部中和或部分中和的形式加以使用。在这种情况下，分散体可以在聚合期间或聚合之后进行中和。

在这方面常常发现，中和的聚合物水分散体的贮存稳定性，尤其是 pH 稳定性不总是令人满意的。例如，在贮存期间 pH 值会发生所不希望的下降，从而导致分散体的性质会急剧劣化。

再则，正如有关文献[Friedrich Hölscher，“分散合成高聚物，第一部分（Springer Verlag Berlin, 1969），第 77 页]所指出，聚合过程中反应体系的 pH 值对于聚合速度、聚合后残余单体含量以及体系的胶体稳定性都起重要作用。例如，采用缓冲溶液调节 pH 值会导致生成相当量的电解质，从而会导致产生所不希望的体系凝集。

本发明的目的在于提供一种制备单体含量低且没有上述缺点的贮存稳定性好的聚合物水分散体的方法。

我们已经发现，按照本发明制备聚合物水分散体的方法可以达到这一目的，该方法是：在水相体系中，在聚合引发剂存在下使至少一种可进行自由基聚合的烯键不饱和单体进行聚合，其中包含在制备过程中通过加入至少两种不同的碱试剂而其中至少一种碱试剂又是分多步加入的这种方法来调节水分散体的 pH 值。

本发明方法中所用的可自由基聚合的烯键不饱和单体包含选自下列一组的化合物：单烯键不饱和的 C_3～C_8 羧酸的 C_1～C_{24} 烷基酯、单

烯键不饱和的 C_4～C_8 二羧酸的 C_1～C_{24} 烷基酯、脂族 C_1～C_{24} 羧酸的乙烯酯、单烯键不饱和 C_3～C_8 羧酸的酰胺、C_1～C_{24} 烷基乙烯醚、单烯键不饱和 C_3～C_8 羧酸的 N－C_1～C_{24} 烷基取代酰胺、单烯键不饱和 C_3～C_8 羧酸的 N,N－C_1～C_{24} 二烷基取代酰胺、N－乙烯基内酰胺、N－乙烯基胺、苯乙烯和丁二烯。

单烯键不饱和 C_3～C_8 羧酸和单烯键不饱和 C_4～C_8 二羧酸的烷基酯包括支化或非支化的 C_1～C_{24} 烷基酯，优选的是甲基、乙基、正丙基、1－甲基乙基、正丁基、1－甲基丙基、2－甲基丙基、1,1－二甲基乙基、正戊基、1－甲基丁基、2－甲基丁基、3－甲基丁基、2,2－二甲基丙基、1－乙基丙基、正己基、1,1－二甲基丙基、1,2－二甲基丙基、1－甲基戊基、2－甲基戊基、3－甲基戊基、4－甲基戊基、1,1－二甲基丁基、1,2－二甲基丁基、1,3－二甲基丁基、2,2－二甲基丁基、2,3－二甲基丁基、3,3－二甲基丁基、1－乙基丁基、2－乙基丁基、1,1,2－三甲基丙基、1,2,2－三甲基丙基、1－乙基－1－甲基丙基、1－乙基－2－甲基丙基、正庚基、2－乙基己基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、正十三烷基、正十四烷基、正十五烷基、正十六烷基、正十七烷基、正十八烷基、正十九烷基、正二十烷基、正二十二烷基或正二十四烷基这些基的酯。

可以提及的上述烷基的优选代表是支化的或非支化的 C_1～C_{12} 烷基，特别优选的是 C_1～C_6 烷基。

所谓含 3～8 个碳原子的单烯键不饱和羧酸指的是例如丙烯酸、甲基丙烯酸、二甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、烯丙基乙酸、乙烯基乙酸和巴豆酸。这些酸的优选代表是丙烯酸和甲基丙烯酸。

所谓含 4～8 个碳原子的单烯键不饱和二元酸指的是例如选自马来酸、富马酸、中康酸和衣康酸等代表性化合物，优选的是马来酸。

所谓脂族 C_1～C_{24} 羧酸的乙烯酯指的是脂族支化的或非支化的、饱和的或不饱和的 C_1～C_{24} 羧酸的乙烯酯。可提及的羧酸例子包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、异戊酸、己酸、辛酸、癸酸、十一碳烯酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、油酸、花生酸、山萮酸和二十四烷基酸。

优选使用上述 C_1～C_{12} 羧酸、尤其是 C_1～C_6 羧酸。

所谓含3～8个碳原子的单烯键不饱和羧酸的酰胺指的是例如丙烯酸、甲基丙烯酸、二甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、烯丙基乙酸、乙烯基乙酸和巴豆酸的酰胺。这些酰胺中的优选代表为丙烯酰胺（$H_2C = CH - CO - NH_2$）和甲基丙烯酰胺（$CH_2 = C(CH_3) - CO - NH_2$）。

也可以使用 C_1～C_{24} 烷基乙烯基醚、优选 C_1～C_{12} 烷基乙烯基醚进行聚合。

可以提及的乙烯基醚中的优选的 C_1～C_{12} 烷基，包括支化的或非支化的烷基链，例如有甲基、乙基、正丙基、1－甲基乙基、正丁基、1－甲基丙基、2－甲基丙基、1,1－二甲基乙基、正戊基、1－甲基丁基、2－甲基丁基、3－甲基丁基、2,2－二甲基丙基、1－乙基丙基、正己基、1,1－二甲基丙基、1,2－二甲基丙基、1－甲基戊基、2－甲基戊基、3－甲基戊基、4－甲基戊基、1,1－二甲基丁基、1,2－二甲基丁基、1,3－二甲基丁基、2,2－二甲基丁基、2,3－二甲基丁基、3,3－二甲基丁基、1－乙基丁基、2－乙基丁基、1,1,2－三甲基丙基、1,2,2－三甲基丙基、1－乙基－1－甲基丙基、1－乙基－2－甲基丙基、正庚基、2－乙基己基、正辛基、2－乙基己基、正壬基、正癸基、正十一烷基和正十二烷基。

可以使用的另一些单体，包括单烯键不饱和 C_3～C_8 羧酸的 N－C_1～C_{24} 烷基或 N,N－C_1～C_{24} 二烷基取代的酰胺，其烷基为含1～24个碳原子的支化或非支化的脂族烷基，其实例有甲基、乙基、正丙基、1－甲基乙基、正丁基、1－甲基丙基、2－甲基丙基、1,1－二甲基乙基、正戊基、1－甲基丁基、2－甲基丁基、3－甲基丁基、2,2－二甲基丙基、1－乙基丙基、正己基、1,1－二甲基丙基、1,2－二甲基丙基、1－甲基戊基、2－甲基戊基、3－甲基戊基、4－甲基戊基、1,1－二甲基丁基、1,2－二甲基丁基、1,3－二甲基丁基、2,2－二甲基丁基、2,3－二甲基丁基、3,3－二甲基丁基、1－乙基丁基、2－乙基丁基、1,1,2－三甲基丙基、1,2,2－三甲基丙基、1－乙基－1－甲基丙基、1－乙基－2－甲基丙基、正庚基、2－乙基己基、正辛基、、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、正十三烷基、正十四烷基、正十五烷基、正十六烷基、正十七烷基、正十八烷基、正十九烷基、正二十烷基、正二十二烷基或正二十四烷基，优选的含1～12个碳原子烷基，特别优选的含1～6个碳原子。

含3～8个碳原子的酰胺化的单烯键不饱和羧酸已如上述，例如可以是丙烯酸、甲基丙烯酸、二甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、烯丙基乙酸、乙烯基乙酸和巴豆酸。这些酸的优选代表是丙烯酸和甲基丙烯酸。

在这组羧酸中，同样优选使用的是丙烯酸和/或甲基丙烯酸。

优选的酰胺化共聚单体的例子是N－甲基丙烯酰胺、N－乙基丙烯酰胺、N－正丙基丙烯酰胺、N－1－甲基乙基丙烯酰胺、N－正丁基丙烯酰胺、N－1－甲基丙基丙烯酰胺、N－2－甲基丙基丙烯酰胺、N－1,1－二甲基乙基丙烯酰胺、N－正戊基丙烯酰胺、N－正己基丙烯酰胺、N－甲基甲基丙烯酰胺、N－乙基甲基丙烯酰胺、N－正丙基甲基丙烯酰胺、N－1－甲基乙基甲基丙烯酰胺、N－正丁基甲基丙烯酰胺、N－1－甲基丙基甲基丙烯酰胺、N－2－甲基丙基甲基丙烯酰胺、N－1,1－二甲基乙基甲基丙烯酰胺、N－正戊基甲基丙烯酰胺、N－正己基甲基丙烯酰胺。

可提及的N－乙烯基内酰胺或N－乙烯基胺可以是选自下列一组的化合物：N－乙烯基吡咯烷酮、N－乙烯基哌啶酮、N－乙烯基己内酰胺、N－乙烯基咪唑、甲基化的N－乙烯基咪唑和N－乙烯基甲酰胺。

为增强聚合物在水中的溶解性，可以使用另外一些单体，其中包含丙烯酰胺基甲基丙磺酸及其盐类，或乙烯基磺酸及其盐类。

当然，上述各类单体的混合物也可以混合。

本发明方法特别优选使用的单体是上述丙烯酸和甲基丙烯酸的C_1～C_6烷基酯，尤其是丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和/或甲基丙烯酸乙酯。

特别优选的是含50～75wt%上述丙烯酸酯类和含50～25wt%上述甲基丙烯酸酯类的共聚物。

为了制备聚合物，可采用常规的自由基引发剂，也可采用高能辐照其中包括高能电子辐照的方法使单体聚合。

合适的聚合引发剂包括有机过氧化物和氢过氧化物，例如有过氧化二乙酰、过氧化二苯甲酰、过氧化丁二酰、过氧化二叔丁基、过苯甲酸叔丁酯、过新戊酸叔丁基酯、过马来酸叔丁基酯、氢过氧化枯烯基、二异丙基过氧化二氨基甲酸酯、双（邻－甲苯酰）过氧化物、过氧化二癸酰、过氧化二辛酰、过氧化二月桂酰、过异丁酸叔丁基酯、过乙酸叔丁

基酯、过氧化二叔戊基、叔丁基氢过氧化物；无机过氧化物，例如：碱金属过氧化焦硫酸盐、过氧化焦硫酸铵或 H_2O_2；氧化还原引发剂例如：H_2O_2/抗坏血酸、H_2O_2/Fe^{2+}、过氧化焦硫酸盐/硫代硫酸盐、过氧化物/硫代硫酸盐；偶氮引发剂例如：4,4′－偶氮二异丁腈；以及上述引发剂的混合物。

上述聚合引发剂优选的代表是过氧化焦硫酸铵、酸式碱金属过氧化焦硫酸盐，尤其是钠盐和钾盐，以及还有氧化还原引发剂 H_2O_2/抗坏血酸。

所用的引发剂或引发剂混合物用量，以所用单体为基准计为 0.01 ～ 10wt %，优选的为 0.1 ～ 1.5wt%，而特别优选的为 0.15 ～ 0.8wt%。

所用的乳化剂例子是离子型或非离子型表面活性剂。优选的乳化剂是阴离子型乳化剂，例如硫酸月桂酯、硬脂酸钠、油酸钾，尤其是 C_{15} 的磺酸化石蜡。合适的非离子型乳化剂优选的有对正辛基苯酚、对正壬基苯酚、对正癸基苯酚的乙氧基化产物，其乙氧基化度为 3 ～ 200，优选的为 10 ～ 120，还有月桂醇、油醇、硬脂醇、油酰胺和硬脂酰胺、硬脂酸和油酸的乙氧基化产物，其乙氧基化度为 3 ～ 20。还有，阳离子乳化剂也是合适的，例如含至少一个脂肪烃长链作为疏水部分的铵、鏻和锍的化合物。

乳化剂对乳液聚合十分重要，其用量以所用单体量为基准计为 0.1 ～ 10wt%，优选的为 0.1 ～ 5.0wt%。

现已惊奇地发现，在聚合物水分散体制备过程中，采用添加至少两种不同的碱试剂而其中至少一种碱试剂是分多次添加的这种方法来调节 pH 值，能促使生成无凝块的、低单体含量的以及 pH 稳定的聚合物分散体。

对本发明来说，上述术语“制备方法”指的是制备聚合物水分散体的整个过程，包括开始聚合、必要的话所进行的后聚合、在聚合之后通过调节 pH 值到 6 ～ 10 使所制得的分散体稳定化等步骤。

在此过程中，如果至少一种碱试剂具有“缓冲”性质则是有利的。这类缓冲性质例如在弱酸盐中可以发现（参阅“CD Römpp 化学词典 1.0 版，斯图加特/纽约：Georg Thieme 出版社” 1995）。

除了这些缓冲物质外，原则上可以使用所有有机和无机的碱、尤其是那些可溶于水的碱来调节 pH 值。

在一种优选的实施方案中，所用的至少一种碱试剂是选自碳酸、硼酸、乙酸、柠檬酸和磷酸的盐，而其它的碱试剂包含至少一种选自碱金属氢氧化物和碱土金属氢氧化物和氨以及伯、仲和叔胺的碱。

优选的上述弱酸的盐是碱金属和碱土金属盐，特别优选的是钠、钾和镁盐。特别优选的缓冲物质是乙酸钠、柠檬酸钠、焦磷酸钠、焦磷酸钾、碳酸氢钠和/或硼酸钠。此外，也可以使用弱的不饱和羧酸盐，如丙烯酸或甲基丙烯酸的盐。

碱金属氢氧化物和碱土金属氢氧化物的例子包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁和氢氧化钙。

伯、仲和叔胺的例子包括乙胺、二乙胺、三乙胺、正丙胺、二正丙胺、三正丙胺、乙二胺、三乙醇胺和苯胺。

除了上述缓冲物质之外，优选使用的碱试剂有氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙和/或氨，而氢氧化钠是特别优选的。

如果在制备聚合物水分散体的过程中至少一种碱试剂而特别是一种或多种上述的缓冲物质至少分两步添加，这种做法是有利的。

按照本发明，所谓使用不同的碱试剂调节 pH 的方法指的是，这些试剂既可以一起加入也可以单独加入。如果每一种不同的碱试剂是在不同时间加入，这种做法是有利的。

本发明方法的一种优选实施方案是，其中：

(a) 上述可自由基聚合的烯键不饱和单体中的至少一种代表，优选的为丙烯酸和甲基丙烯酸的 C_1 ～ C_6 烷基酯、特别优选的为丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸乙酯，是在酸性聚合引发剂、优选的为过氧化焦硫酸钠或钾存在下且在 pH 值为 1 ～ 7.5、优选的为 3 ～ 7.5、特别优选的为 4 ～ 7.0 的条件下进行聚合，保持 pH 值恒定的方法是加入选自碳酸、硼酸、乙酸、柠檬酸和磷酸的盐，优选的方法是加入乙酸钠、柠檬酸钠、焦磷酸钠或焦磷酸钾、碳酸氢钠和/或硼酸钠，

(b) 在聚合引发剂消耗完之后，在不调节 pH 值和/或不继续加缓冲剂条件下使反应混合物进行后聚合反应以降低单体含量，

(c) 聚合后得到的水分散体中再继续加入选自碳酸、硼酸、乙酸、柠檬酸和磷酸的盐，优选的方法是加入乙酸钠、柠檬酸钠、焦磷酸钠或焦磷酸钾、碳酸氢钠和/或硼酸钠，使之产生缓冲作用，以及

(d) 随后，通过加入选自碱金属氢氧化物和碱土金属氢氧化物和氨、优选的为氢氧化钠和/或氢氧化钾这些碱，将该分散体的pH值调节至6～10，优选的为7～9。

或者其中：紧随本方法的步骤(b)之后，按照步骤(d)的方法先将聚合物分散体的pH值调节到6～10、优选的为7～9，然后再进行步骤(c)。

本发明的聚合方法，尤其是按照本方法的步骤a)的方法既可间歇操作，也可半间歇操作。最好采取半间歇操作方法，其中例如取一部分量、通常为10％的聚合所需的聚合引发剂、乳化剂、缓冲物质和单体作为起始物料导入反应器，将该混合物加热至聚合温度，在聚合开始发生时再将余下的、即每次余下的聚合引发剂和单体，通过不同的进料口同时计量加入，在聚合期间通过加入至少一种上述的缓冲物质使pH值保持恒定。

聚合反应进行的温度范围为40～200℃，优选的为50～140℃，特别优选的为60～100℃。正常情况下聚合是在大气压条件下进行的，但也可在低于大气压或高于大气压下、优选的为1～5巴压力下进行。

根据批量大小，反应时间正常情况下为1～10小时，常常为1.5～5小时。

为了降低聚合物水分散体中的单体含量，在本方法的步骤(a)聚合之后，可将该水分散体在大气压或低于大气压的条件下直接加热至90～100℃，以便除去气态的残余单体。加入消泡剂可以防止任何可能产生的气泡。

降低本发明方法产物中的单体含量的另一种优选的方法是后聚合法，其中通过加入额外的引发剂，优选的是氧化还原引发剂，特别优选的是H_2O_2、抗坏血酸和硫酸亚铁的混合物，可以使单体含量降低至100ppm以下，优选的为<20ppm。在后聚合期间，pH值会下降最多4个单位。为了防止pH值的这种漂移，如需要的话可以加入更多上述的缓冲物质。但是，现已发现，在后聚合过程中免除调节pH值是有利的。

为了制备贮存稳定性好的聚合物水分散体，还有一种有利的做法是，按照本发明方法步骤(a)和(b)使聚合单体完全反应之后再将该体系的pH值调节至6～10，优选的为7～9。

尤其是为了制备 pH 值稳定的聚合物水分散体，一种有利的做法是，按照本发明方法的步骤 b) 使聚合单体反应完全之后，开始再加入至少一种选自碳酸、硼酸、乙酸、柠檬酸和磷酸的盐将该体系的 pH 值调节至 5～7，然后再加入至少一种选自碱金属氢氧化物和碱土金属氢氧化物、氨以及伯、仲、叔胺的碱，以便确定最终所需的 pH 值范围，即 6～10，优选的为 7～9。

另一种可供选择的方法是，在聚合完成后先加入至少一种上述的碱，然后再加入缓冲剂，或者将两者同时一起加入。

聚合物的 K 值在 10～250 之间，优选的为 30～200，更优选的为 50～150，最优选的为 70～120。所需的特定 K 值可按常规方法依据原料组成来确定。K 值可按照“ Fikentscher ，纤维素化学， 13 （ 1932 ） 58～64 和 71～74 页”中所述方法进行测定，其中根据 K 值范围的不同，在 25 ℃的 N－甲基吡咯烷酮中用 0.1～5wt%聚合物浓度进行测定。

所制得的聚合物水分散体或溶液的固体含量一般为 10～70wt%，优选的为 15～65wt%，特别优选的为 20～60wt %。

本发明还提供了按本文以上所述聚合方法制得的聚合物水分散体。优选的聚合物分散体是以可自由基聚合的丙烯酸和/或甲基丙烯酸的 C_1～C_6烷基酯、特别是丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和/或甲基丙烯酸乙酯为基本单体的一类聚合物的分散体。该分散体的残余单体含量低于 100ppm，优选的为低于 20ppm。

聚合物水分散体可通过各种干燥技术转化成粉末状，这些干燥技术例如有喷雾干燥法，包括流体喷雾干燥法、辊式干燥法或冷冻干燥法。聚合物分散体有利的低粘度使得采用喷雾干燥法成为一种优选的干燥技术。

如有必要，干燥时也可加入喷雾助剂，例如高分散二氧化硅、硅酸盐、淀粉和/或淀粉衍生物，纤维素和/或纤维素衍生物、聚乙烯吡咯烷酮以及聚乙烯醇。

将所制得的聚合物干粉重新分散于水中，就能够重新制得水分散体或溶液。转化为粉末料的好处在于简化运输的方式并降低滋生微生物之类可能发生的不测事件的危险性。

因此，本发明还提供了将按照本发明方法制备的聚合物水分散体进行干燥而制得的聚合物粉末。根据聚合物组成的不同，有关的聚合物可能是可溶于、可分散于或不可溶于水中的。

本发明水可溶或水可分散的聚合物在药物剂型应用中特别适于作为成膜剂、粘结剂、润湿剂和/或可溶于或可分散于胃液中的助溶剂。

本发明水不可溶的聚合物特别适于作为缓释聚合物，用于延缓释放活性物质、用于使药物稳定、用于掩盖有异味和/或异臭的活性物质的味道或气味。

水可分散或水不可溶聚合物的优选应用领域是在固体药剂中作为包衣组合物使用。

当该聚合物用作包衣组合物时，因其极其柔软和低的粘度，所以一般不必添加任何增塑剂。

本发明还提供了药物剂型，包含至少一种水可溶或水可分散或水不可溶的聚合物作为包衣组合物、粘结剂和/或成膜辅剂；所说的聚合物，无论以水分散体形式还是以聚合物粉末形式使用，都可按照上述的本发明方法制得。

有包衣的药剂型其中优选包含涂膜片剂、涂膜微片剂、糖衣片剂、涂膜锭剂、胶囊、晶状剂、粒状剂和小丸剂。

含粘结剂的药剂型其中优选包含片剂、微片剂、芯剂、粒状剂和小丸剂。

以下实施例举例说明本发明聚合物水分散体的制备方法。

聚合物制备方法：

实施例 1

将由 497.1g 水、3.5g 硫酸月桂酯钠（15 %）和 53.7g 料液 1 配制成的溶液加热至 75 ℃，加入 7.5g 过氧化焦硫酸钠（7 %），在 80 ℃和 pH = 7 的条件下，在 2 小时内连续地加入料液 1 和 2。

料液 1：

500.7g 水

22.6g 乙氧基化的壬基苯酚（100 乙氧基单位）

17.5g 焦磷酸钠（3 %）

7.0g 硫酸月桂酯钠（15 %）

369.0g 丙烯酸乙酯

158.1g 甲基丙烯酸甲酯

料液 2：

21.1g 过氧化焦硫酸钠（2.5%）

让该批反应物接着后聚合 1.5 小时，然后冷却至室温，接着相继加入 0.2g 过氧化氢（30 %）溶于 8.9g 水的溶液和 0.3g 抗坏血酸与 0.5g 硫酸亚铁（1 %）溶于 23.7g 水的溶液。在这一步骤完成之后，分散体的 pH 值为 4 。

随后，通过加入 17.6g 焦磷酸钠（3 %）将 pH 值调至 6，接着通过加入 10 % 浓度的 NaOH 水溶液将 pH 值调至 8.5 。

对比例 1

将由 497.1g 水、3.5g 硫酸月桂酯钠（15 %）和 53.7g 料液 1 配制成的溶液加热至 75 ℃，加入 7.5g 过氧化焦硫酸钠（7 %），在 80 ℃和 pH = 8 的条件下，在 2 小时内连续地加入料液 1 和 2 。

料液 1：

500.7g 水

22.6g 乙氧基化的壬基苯酚（100 乙氧基单位）

35.1g 焦磷酸钠（3 %）

7.0g 硫酸月桂酯钠（15 %）

369.0g 丙烯酸乙酯

158.1g 甲基丙烯酸甲酯

料液 2：

21.1g 过氧化焦硫酸钠（2.5%）

让该批反应物接着后聚合 1.5 小时，然后冷却至室温，接着相继加入 0.2g 过氧化氢（30 %）溶于 8.9g 水的溶液和 0.3g 抗坏血酸与 0.5g 硫酸亚铁（1 %）溶于 23.7g 水的溶液。在这一步骤完成之后，分散体的 pH 值为 6 。

随后，通过加入 10 % 浓度的 NaOH 水溶液将 pH 值调至 8.5 。

对比例 2

将由 497.1g 水、3.5g 硫酸月桂酯钠（15 %）和 53.7g 料液 1 配制成的溶液加热至 75 ℃，加入 7.5g 过氧化焦硫酸钠（7 %），在 80 ℃和 pH = 7 的条件下，在 2 小时内连续地加入料液 1 和 2 。

料液 1 ：

500.7g 水

22.6g 乙氧基化的壬基苯酚（100 乙氧基单位）

17.5g 焦磷酸钠（3 %）

7.03g 硫酸月桂酯钠（15 %）

369.0g 丙烯酸乙酯

158.1g 甲基丙烯酸甲酯

料液 2 ：

21.1g 过氧化焦硫酸钠（2.5%）

让该批反应物接着后聚合 1.5 小时，然后冷却至室温，接着相继加入 0.2g 过氧化氢（30 %）溶于 8.9g 水的溶液和 0.26g 抗坏血酸与 0.5g 硫酸亚铁（1 %）溶于 23.7g 水的溶液。在这一步骤完成之后，分散体的 pH 值为 4 。

随后，通过加入 10 % 浓度的 NaOH 水溶液将 pH 值调至 8.5 。

实施例 2

将按照实施例 1 和按照对比例 1 与 2 制备的聚合物分散体进行单体含量分析并对其作贮存稳定性试验。结果汇总于下表中。

聚合物分散体	凝结物[%] 1)	pH 2)	pH 3)	残留单体含量[ppm]
实施例 1	0.1	8.5	8.1	丙烯酸乙酯：<10 甲基丙烯酸甲酯：<10
对比例 1	0.15	8.5	8.0	丙烯酸乙酯： 300 甲基丙烯酸甲酯： 20
对比例 2	0.1	8.5	7.4	丙烯酸乙酯：<10 甲基丙烯酸甲酯：<10

1) 将水分散体用 120μm 筛网过滤后测得；

2) 制备成品分散体后直接测得；

3) 贮存 2 周后测得。

表中结果证实，按照本发明方法（实施例 1）制备的聚合物分散体显示最佳的贮存稳定性（pH 稳定性）以及所要求的低残留单体含量和低比例的凝结物。

实施例 3

咖啡因丸缓释涂覆层

在一个流动床涂膜器（Streal, Aeromatic 公司生产）中，将 500g 直径为 0.7～1.4mm 的咖啡因小丸，用实施例 1 制备的丙烯酸乙酯与甲基丙烯酸甲酯共聚物 30 % 的分散体进行涂覆。采用 Wurster 法将分散体喷涂在小丸上。涂层配方的组成如下：

丙烯酸乙酯－甲基丙烯酸甲酯共聚物

分散体（30 %）	41.66 %
滑石	12.5%
消泡剂 Pharsil 21046 VP	0.025%
水	45.815%

入口空气温度设定为 45 ℃，而出口空气温度为 27 ℃。以 15 克/分喷涂速度进行操作，一共耗用 477.2 克喷涂悬浮体。喷涂结束后，在 45 ℃下干燥 3 分钟。

喷涂处理后的小丸具有光滑的表面。在药物释放装置中按照USP 23（依据 Pharmatest PTW）方法对活性物质的释放进行测定，在前2小时内是在0.08N盐酸（模拟胃液）中发生释放的，随后是在pH 6.8的磷酸盐缓冲液（模拟肠液）中发生释放的。

得到的释放数据如下：

1小时	1 %
2小时	2 %
4小时	11 %
8小时	55 %
12小时	70 %
24小时	95 %

实施例4

皮肤渗透治疗药剂

将10g心得安－HCl和30g聚乙二醇400溶于100g水中，并将此溶液缓慢搅拌于860g 30wt%的按本发明实施例1制备的丙烯酸乙酯与甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体中。加毕后，继续缓慢搅拌1小时。将此制剂摊铺在一张聚酯薄片（Hostaphan®，赫司特公司产）上，该聚酯薄片置于一个带有100μm涂膜棒的涂膜装置（购自Erichsen公司）上，然后在55℃下干燥。分别重复该涂布和干燥的操作，直至干膜的厚度达150μm为止。