

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610166723.4

[51] Int. Cl.

C08L 101/12 (2006.01)

C08J 3/03 (2006.01)

C08J 5/18 (2006.01)

C09J 201/00 (2006.01)

C09D 201/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 6 月 13 日

[11] 公开号 CN 1978537A

[22] 申请日 2006.12.1

[21] 申请号 200610166723.4

[30] 优先权

[32] 2005.12.1 [33] US [31] 60/741,323

[71] 申请人 罗门哈斯公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 W·劳 R·D·所罗门 盛李妙薰

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 顾 敏

权利要求书 2 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

用来稳定活性物质的聚合物水分散体

[57] 摘要

一种水分散体，该水分散体包含：(a) 以所述水分散体中固体的重量为基准计，5 - 99.9 重量% 的一种或多种数均分子量小于 10000 的聚合物；(b) 以所述水分散体中固体的重量为基准计，0.1 - 94.9 重量% 的一种或多种活性组分，所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分、或它们的组合；以及 (c) 30 - 95 重量% 的水。

1. 一种水分散体，该水分散体包含：(a)以所述水分散体中固体的重量为基准计，5-99.9重量%的一种或多种数均分子量小于10000的聚合物；(b)以所述水分散体中固体的重量为基准计，0.1-95重量%的一种或多种活性组分，所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分、或它们的组合；以及(c)30-95重量%的水。

2. 一种水分散体，该水分散体包含：(a)以所述水分散体中固体的重量为基准计，5-49.9重量%的一种或多种数均分子量小于10000的聚合物；(b)以所述水分散体中固体的重量为基准计，0.1-45重量%的一种或多种活性组分，所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分、或它们的组合；以及(c)以所述水分散体中固体的重量为基准计，94.9-5.1重量%的一种或多种数均分子量大于10000的成膜聚合物；在将这些组分与水混合之前，将所述一种或多种活性组分配分至(a)中。

3. 一种组合物，该组合物包含：(a)以所述组合物的重量为基准计，5-49.9重量%的一种或多种数均分子量小于10000的聚合物；(b)以所述组合物的重量为基准计，0.1-45重量%的一种或多种活性组分，所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分、或它们的组合；以及(c)以所述组合物的重量为基准计，94.9-5.1重量%的一种或多种数均分子量大于10000的成膜聚合物；在混合这些组分之前，将所述一种或多种活性组分配分至(a)中。

4. 一种膜，由如权利要求2所述的水分散体制得。

5. 一种粘合剂，由如权利要求2所述的水分散体制得。

6. 一种对一种或多种活性组分进行稳定化的方法，该方法包括以下步骤：
a)制备一种水分散体，以所述水分散体中固体的重量为基准计，该水分散体包含5-99.9重量%的一种或多种数均分子量小于10000的聚合物；b)将所述水分散体与以所述水分散体中固体的重量为基准计0.1-95重量%的一种或多种活性组分相混合，所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分、或它们的组合。

7. 一种从水分散体中释放一种或多种活性组分的方法，该方法包括：a)制备第一水分散体，以所述水分散体中固体的重量为基准计，该第一水分散体

包含5-49.9重量%的一种或多种数均分子量小于10000的聚合物；b)将所述第一水分散体与以所述水分散体中固体的重量为基准计0.1-45重量%的一种或多种活性组分相混合，所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分、或它们的组合；c)将所述第一水分散体与第二水分散体相混合，以水分散体的固体重量为基准计，所述第二水分散体包含94.9-5.1重量%的一种或多种数均分子量大于10000的成膜聚合物；在第一水分散体与第二水分散体混合之前，将一种或多种活性组分配分至所述第一水分散体中；d)干燥所述水分散体混合物，形成膜或涂料。

8. 如权利要求7所述的方法，其特征在于，在对所述水分散体的组合进行干燥之后，形成膜。

用来稳定活性物质的聚合物水分散体

技术领域

本发明涉及可用来稳定一种或多种活性组分的聚合物水分散体和聚合物。具体来说，本发明涉及可用来稳定一种或多种活性组分的聚合物水分散体。更具体来说，本发明涉及可以稳定水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分和它们的组合的聚合物水分散体。

背景技术

美国专利第5142010号揭示了一种能够通过包含与聚合物中的官能团化学键合的强生物杀伤基团而防止微生物生长的聚合物组合物。该专利揭示了一种包含聚合物的杀微生物组合物，所述聚合物包括共聚物、三元共聚物和低聚物，这些聚合物包含由常规的胺取代基组成的侧基活性官能团。这些聚合物的一个问题在于，杀微生物剂产物倾向于残留在聚合物组合物中，防止微生物在基质上的生长。需要提供能够对一种或多种水溶性、部分水溶性、非水溶性活性组分或它们的组合进行稳定化的低分子量聚合物组合物。然后通过将所述低分子量聚合物稳定的活性组分与化学和/或结构相关的更高分子量的聚合物相结合，从所述聚合物混合物中释放出一种或多种活性组分。

发明内容

因此，本发明提供一种水分散体，该水分散体包含：(a)以所述水分散体中固体的重量为基准计，5-99.9重量%的一种或多种数均分子量小于10000的聚合物；(b)以所述水分散体中固体的重量为基准计，0.1-95重量%的一种或多种活性组分，所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分、或它们的组合。

本发明还提供了一种水分散体，该水分散体包含：(a)以所述水分散体中固体的重量为基准计，5-99.9重量%的一种或多种数均分子量小于10000的聚合物；(b)以所述水分散体中固体的重量为基准计，0.1-94.9重量%的一种或多种活性组分，所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶

性活性组分、或它们的组合；以及(c)30-95重量%的水。

本发明提供了一种水分散体，该水分散体包含：(a)以所述水分散体中固体的重量为基准计，5-49.9重量%的一种或多种数均分子量小于10000的聚合物；(b)以所述水分散体中固体的重量为基准计，0.1-45重量%的一种或多种活性组分，所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分、或它们的组合；以及(c)以所述水分散体中固体的重量为基准计，94.9-5.1重量%的一种或多种数均分子量大于10000的成膜聚合物；在将这些组分与水混合之前，将所述一种或多种活性组分配分至(a)中。

本发明提供了一种组合物，该组合物包含：(a)以所述组合物的重量为基准计，5-49.9重量%的一种或多种数均分子量小于10000的聚合物；(b)以所述组合物的重量为基准计，0.1-45重量%的一种或多种活性组分，所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分、和它们的组合；以及(c)以所述组合物的重量为基准计，94.9-5.1重量%的一种或多种数均分子量大于10000的成膜聚合物；在混合这些组分之前，将所述一种或多种活性组分配分至(a)中。

本发明还提供了由所述水分散体制备的膜和由所述组合物制备的膜。本发明还提供了由所述水分散体制备的涂料和由所述组合物制备的涂料。本发明还提供了由所述水分散体制备的粘合剂和由所述组合物制备的粘合剂。本发明还提供了由所述水分散体或所述组合物制得的、用来释放一种或多种活性组分的输送体系。

本发明还提供了对一种或多种活性组分进行稳定化的一种方法，该方法包括以下步骤：a)制备一种水分散体，以所述水分散体中固体的重量为基准计，该水分散体包含5-99.9重量%的一种或多种数均分子量小于10000的聚合物；b)将所述水分散体与0.1-95重量%(以所述水分散体中固体的重量为基准计)的一种或多种活性组分相混合，所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分、或它们的组合。

本发明还提供了从水分散体中释放一种或多种活性组分的方法，该方法包括：a)制备第一水分散体，以所述水分散体中固体的重量为基准计，该第一水分散体包含5-49.9重量%的一种或多种数均分子量小于10000的聚合物；b)将所述第一水分散体与0.1-45重量%(以所述水分散体中固体的重量为基准计)的一种或多种活性组分相混合，所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分、或它们的组合；c)将所述第一水分散体与第二水

分散体相混合，以水分散体的固体重量为基准计，所述第二水分散体包含94.9-5.1重量%的一种或多种数均分子量大于10000的成膜聚合物；在第一水分散体与第二水分散体混合之前，将一种或多种活性组分配分至所述第一水分散体中；d)干燥所述水分散体的混合物，形成膜或涂料。

本发明还提供了释放用水分散体稳定化的一种或多种活性组分的方法，该方法包括另外的干燥所述水分散体混合物的步骤。

本发明还提供了一种通过使用本发明的低分子量聚合物作为水分散体，包含大量(也称为高加入(loadings))活性组分的方法。本发明还提供了一种通过使用本发明的低分子量聚合物作为水分散体，包含少量(低加入)高活性组分的方法。本发明还提供了一种向应用环境释放恒定浓度的一种或多种AI的方法，所述应用环境包括但不限于哺乳动物的皮肤。

本发明还提供了一种将活性组分的微区(domain)尺寸控制在1000微米至1纳米、包括小于10微米、包括小于1微米的方法。

本发明还提供了一种根据活性组分的分布和位置，控制复合膜的形态，使得AI微区均匀分布在聚合物膜基质中，或者浓缩在膜表面，或者以一种梯度分散在膜中的方法。

本发明还提供了通过使用一种或多种具有低分子量的聚合物，包含多个不同活性组分微区的方法。

本发明还提供了通过控制粒度、微区尺寸、微区分布和浓度，使用本发明的聚合物控制活性组分的释放速率和释放曲线的方法。

具体实施方式

在本文中，术语“分散体”表示一种物质的物理状态，该物态包括至少两种不同的相，其中第一相分散在第二相中，第二相是一种连续介质，包括但不限于水。聚合物水分散体是一种分散体，该分散体包含分散在主要是水的第二水相的第一相。在本文中，术语“稳定化”表示控制或保持聚合物的粒度或结合在聚合物中的一种或多种活性组分的粒度。术语“稳定化”还表示防止一种或多种结合在聚合物中的活性组分发生结晶或重结晶。或者当术语“稳定化”用来描述被聚合物水分散体稳定化的一种或多种活性组分的时候，表示具有以下现象的一种或多种活性组分，包括但不限于例如：在聚合物水分散体中溶解、包封、配分、溶胀和它们的组合。在本文中，术语水溶性、部分水溶性和非水

溶性如美国专利第5521266号所述。在本文中，活性组分表示任何具有包括药理学活性在内的生物活性的化合物，包括具有化学/物理响应的化合物，包括合成化合物、半合成化合物和天然形成的化合物。

除非另外说明，在本文中，术语粒度表示使用毛细管流体动力学分级设备，例如装有200纳米紫外检测器的Matec CHDF-2000设备(Matec Applied Science, MA)测定的数均粒径。粒度标样是National Institute of Standards and Technology(国家标准技术研究所)(NIST)提供的50-800纳米的可追踪的聚苯乙烯标样，例如由美国加利福尼亚州的Duke Scientific公司提供。粒度可使用光学显微镜测定，或使用Brookhaven Instruments有限公司的90Plus粒度分析仪测定。固体含量可通过在150℃处理40分钟之后的失重测定。采用GPC分析，在与HP1100自动取样器和泵相连并装备Polymer Labs蒸发光散射检测器的Polymer labs Mixed C300×7.5毫米柱上测定分子量分布，使用聚苯乙烯标样。通过电子显微镜表征由所述水分散体制备的膜，所述电子显微镜包括透射电子显微镜(TEM)和扫描探针显微镜(SPM, AFM)。在任何合适的时候，通过光学显微镜(Leitz Orthoplan, 使用100倍的油浸没透镜)测量粒度。使用透射电子显微镜测量活性组分微区尺寸，被测样品通过对膜进行低温微调和RuO₄染色制得。所述微区尺寸也可由低分子量聚合物基质中活性组分水分散体的粒度推断出来。

除非另外说明，在本文中，术语M_n表示使用Polymer Laboratories提供的EasiCalPS-2®聚苯乙烯标样，以尺寸排阻色谱法(SEC)测定的数均分子量。

除非另外说明，在本文中，术语M_w表示使用Polymer Laboratories提供的EasiCalPS-2®聚苯乙烯标样，以SEC测定的重均分子量。

在本文中，术语T_g表示使用Fox公式(T.G.Fox, Bull.Am.Physics Soc.第一卷，第3期，第123页(1956))确定的聚合物玻璃化转变温度。在本文中，“测得的T_g”表示使用差示扫描量热法(DSC)，在10℃/分的加热速率下测定，取热流相对于温度变化的中值作为T_g值而测得的玻璃化转变温度。

在本文中，在丙烯酸酯之类的另一术语前使用术语“(甲基)”同时表示丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯。例如，术语“(甲基)丙烯酸酯”表示丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯；术语“(甲基)丙烯酸类”表示丙烯酸类或甲基丙烯酸类；术语“(甲基)丙烯酸”表示丙烯酸或甲基丙烯酸；术语“(甲基)丙烯酰胺”表示丙烯酰胺

或甲基丙烯酰胺。

可用于本发明的高分子量聚合物水分散体包含重均分子量大于10000的聚合物颗粒，包括高达100000，还包括高达500000，包括高达1000000，包括小于2000000。合适的高分子量聚合物包括但不限于乳液聚合物。

低分子量聚合物水分散体(也称作“低聚物”或“低聚物分散体”)包括数均分子量小于10000的聚合物颗粒，包括小于5000，包括小于3000。低聚物分散体的 M_n 为1000-10000。合适的低分子量聚合物包括但不限于乳液聚合物。通过本领域技术人员已知的任何方法控制低聚物分散体的分子量。

根据一个实施方式，所述链转移剂可选自硫醇、聚硫醇、硫代酸酯、卤代化合物，有机溶剂包括但不限于醇、异丙醇、异丁醇或它们的组合。在一些优选实施方式中，通过使用正十二烷基硫醇和叔十二烷基硫醇之类的直链或支链的 C_4 - C_{22} 烷基硫醇，控制低聚物分散体的分子量。还预期可通过使用催化链转移剂，例如美国专利第5962609号和第4746713号所述的钴化合物来控制低聚物分散体的分子量。根据另一个实施方式，使用异丙醇作为溶液聚合的溶剂来控制低聚物的分子量。

低分子量聚合物分散体或低聚物分散体可通过本领域已知的任何方法制备，这些方法包括本体聚合、溶液聚合、乳液聚合、微粒乳状液聚合、微乳聚合或悬浮聚合。低聚物也可通过本体聚合或溶液聚合形成。对于溶液聚合，链转移剂可以是异丙醇之类的溶剂。通过蒸发溶剂分离低分子量聚合物。低分子量聚合物分散体或“低聚物”分散体可通过在水中低分子量聚合物乳化而制备。根据一个实施方式， $M_n < 10000$ 的聚合物或“低聚物”通过自由基引发的一种或多种烯键式不饱和单体的聚合而形成。根据另一个实施方式，考虑采用其它形式的引发方法，包括可采用阴离子引发。在一个这样的实施方式中，可通过美国专利第5710227号所述的高温低聚法形成低聚物。如果低聚物不是通过水性分散体法形成的，可通过本领域已知的方法将其转化为水性分散体。根据另一个实施方式，以水分散体的形式制备了低聚物分散体，除去水，制得了低聚物油。当使用丙烯酸类单体制备低分子量聚合物时，制得了丙烯酸类油(AO)。根据另一个实施方式，通过溶液聚合制备了低聚物分散体，直接制得低聚物油。当使用丙烯酸类单体制备低分子量聚合物时，制得了丙烯酸类油(AO)。可以通

过本领域已知的常规技术将低聚物重新乳化或转化为水分散体。根据另一个实施方式，低聚物以聚合物固体的形式制得，并通过本领域已知的常规技术进行乳化，形成了水分散体。

以油的形式制备低聚物的优点在于，粒度受到了控制，在与部分水溶性或非水溶性的一种或多种活性组分混合的时候，活性组分的微区尺寸也受到了控制。膜之类的聚合物基质中分散体的分布和位置也受到了控制。

本发明的另一个优点在于，低分子量聚合物提供了一种对水分散体中一种或多种活性组分的加入进行控制和调节的方法。可以将高含量的一种或多种活性组分(高达95重量%)至低含量(<0.5重量%)的一种或多种高活性组分加入聚合物中，或制成聚合物组合物的形式。

本发明的另一优点在于，所述低分子量聚合物提供了一种将活性组分的微区尺寸控制在1000微米至1纳米、包括AI微区尺寸小于10微米、小于1微米的方法。

本发明的另一个优点在于，所述低分子量聚合物提供了一种根据活性组分的分布和位置，控制聚合物膜或复合膜的形态，使得AI微区均匀分布在聚合物膜基质中，或者浓缩在膜表面，或者以一种梯度分散在膜中的方法。

本发明的另一个优点在于，所述低分子量聚合物提供了通过使用一种或多种低分子量聚合物，包含大量不同活性组分的微区的一种方法。

本发明的另一个优点在于，所述低分子量聚合物提供了通过控制粒度、微区尺寸、微区分布和浓度，使用本发明的聚合物控制活性组分的释放速率和释放曲线的方法。

本发明的高分子量聚合物和低分子量聚合物包括通过一种或多种烯键式不饱和单体的聚合形成的聚合物、缩聚物、同时包含缩聚物和加聚物的混合聚合物。缩聚物是并非通过烯键式不饱和单体的加成聚合生成的聚合物，包括例如聚氨酯；聚脲；聚酯；聚酰胺；醇酸；聚碳酸酯；聚硅氧烷，例如六甲基环三硅氧烷(D₃)、八甲基环四硅氧烷(D₄)和十甲基环五硅氧烷(D₅)的缩聚产物；聚环氧乙烷之类的聚环氧烷；聚酰亚胺；聚砜；聚缩醛；以及生物高分子，例如多羟基链烷酸酯、多肽和多糖。

用于本发明的高分子量聚合物和低分子量聚合物可通过一种或多种烯键

式不饱和单体的聚合制备，可通过本领域已知的任何方法聚合，这些方法包括溶液聚合、乳液聚合、微粒乳状液聚合、微乳聚合或悬浮聚合法。优选的是乳液聚合或微粒乳状液聚合。在D.C.Blackley, Emulsion Polymerization(Wiley,1975)和H.Warson, The Applications of Synthetic Resin Emulsions, 第2章(Ernest Benn Ltd., London 1972)中详细讨论了乳液聚合的实施。

在使用乳液聚合法或微粒乳状液聚合法的本发明实施方式中，可使用常规的表面活性剂，例如阴离子和/或非离子型乳化剂，例如碱金属或铵的烷基、芳基或烷芳基硫酸盐、磺酸盐或磷酸盐；烷基磺酸；磺基琥珀酸盐；脂肪酸；烯键式不饱和表面活性剂单体；以及乙氧基化醇或酚。以单体重量计，表面活性剂的用量通常为0.1-6重量%。可采用热引发法或氧化还原引发法。在反应过程中通常保持反应温度低于100℃。优选反应温度为30-95℃，更优选为50-90℃。单体混合物可以净物料形式加入，或者可以水乳液的形式加入。在反应过程中，单体混合物可一次加入或分多次加入，或连续加入，连续加入的方式可以是线性的也可是非线性，或者采用上述方式的组合。

根据一实施方式，本发明的高分子量聚合物和低分子量聚合物是在使用常规自由基引发剂的条件下，通过聚合烯键式不饱和单体而形成的，所述自由基引发剂是例如过硫酸铵或过硫酸钠、过氧化氢、过氧化钠、过氧化钾、氢过氧化叔丁基、氢过氧化枯烯、过硫酸铵和/或碱金属过硫酸盐、过硼酸钠、过磷酸及其盐、高锰酸钾以及过二硫酸铵或过二硫酸的碱金属盐，以单体总重量计，自由基引发剂含量通常为0.01-3.0重量%。也可将相同引发剂(或称为“氧化剂”)与合适的还原剂结合成氧化还原体系使用，所述还原剂例如有甲醛次硫酸钠；抗坏血酸；异抗坏血酸；含硫的酸的碱金属盐和铵盐，例如亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、连二亚硫酸钠、硫化钠、氢硫化钠或连二亚硫酸钠；formadinesulfinic acid；羟基甲磺酸；2-羟基-2-亚磺酸乙酸钠、丙酮合亚硫酸氢盐；胺，例如乙醇胺；乙醇酸；水合乙醛酸；乳酸；甘油酸；苹果酸；酒石酸；以及上述酸的盐。也可使用铁、铜、锰、银、铂、钒、镍、铬、钼或钴的氧化还原反应催化金属盐。

可用来制备本发明 $M_n > 10000$ 的聚合物和 $M_n < 10000$ 的聚合物的烯键式不饱和和非离子性单体包括例如(甲基)丙烯酸酯单体，其包括丙烯酸甲酯、丙烯酸乙

酯、丙烯 丁酯、丙烯 -2-乙基己酯、丙烯 癸酯、丙烯 月桂酯、甲基丙烯 甲酯、甲基丙烯 丁酯、甲基丙烯 异癸酯、甲基丙烯 月桂酯、甲基丙烯 羟乙酯、甲基丙烯 羟丙酯；苯乙烯、取代的苯乙烯、乙烯、丁二烯；乙 乙烯酯、丁 乙烯酯和其它乙烯酯；乙烯基单体，例如氯乙烯、乙烯基甲苯和 乙烯基苯甲酮；以及偏二氯乙烯。

可用来制备本发明 $M_n > 10000$ 的聚合物和 $M_n < 10000$ 的聚合物的烯键式不饱 和 单体包括例如丙烯 ； 甲基丙烯 ； 巴豆 ； 衣康 ； 富马 、马来 ； 衣康 单甲酯；富马 单甲酯；富马 单丁酯；马来 酐；2-丙烯酰氨基-2-甲 基丙磺 ； 乙烯基磺 ； 苯乙烯磺 ； 1-烯丙氧基-2-羟基丙磺 ； 烷基烯丙基 磺基琥珀 ； (甲基)丙烯 磺基乙酯；(甲基)丙烯 磷酸烷基酯，例如(甲基)丙 烯 磷酸乙酯、(甲基)丙烯 磷酸丙酯、(甲基)丙烯 磷酸丁酯；巴豆 磷酸烷 基酯；马来 磷酸烷基酯；富马 磷酸烷基酯；(甲基)丙烯 磷酸二烷基酯； 巴豆 磷酸二烷基酯；以及磷 烯丙酯。

在本发明一些实施方式中，通过烯键式不饱和单体聚合形成的聚合物可包 含共聚的多烯键不饱和单体，例如甲基丙烯 烯丙酯、邻苯二甲 二烯丙酯、 二甲基丙烯 -1,4-丁二醇酯、二甲基丙烯 -1,2-乙二醇酯、二丙烯 -1,6-己二 醇酯和二乙烯基苯。

在本发明一些实施方式中，需要结合一种或多种能够使该水性分散体具有 特殊性能的聚合组分官能单体。一个例子是其中的单体具有能够提高分散体与 某些基材的粘合性的官能团。具有这种官能团的烯键式不饱和单体包括但不限 于例如乙酰乙 乙烯酯、(甲基)丙烯 乙酰乙 基乙酯、(甲基)丙烯 乙酰乙 基丙酯、乙酰乙 烯丙酯、(甲基)丙烯 乙酰乙 基丁酯、(甲基)丙烯 -2,3- 二(乙酰乙 基)丙酯、乙烯基乙酰乙酰胺、乙酰乙 基乙基(甲基)丙烯酰胺。

根据一实施方式，当采用一种或多种单体的乳液聚合的时候，可使用链转 移剂，例如卤素化合物，例如四溴甲烷；烯丙基化合物；或硫醇，例如巯基乙 醇 烷基酯、巯基链烷 烷基酯和 C_4 - C_{22} 直链或支链烷基硫醇，来降低通过烯 键式不饱和单体聚合形成的聚合物的分子量，和/或提供与用任何一种产生自由 基的引发剂制得的聚合物不同的分子量分布。根据一独立的实施方式，当采用 一种或多种单体的溶液聚合的时候，使用包括但不限于醇(例如异丙醇之类)的

有机溶剂作为链转移剂来调节分子量。

根据一实施方式，可用于本发明的低聚物部分溶于水或不溶于水。这意味着在25-50℃、pH值为2-12的条件下，溶于水中的低聚物分散体的浓度不大于5重量%；优选不大于2重量%；更优选不大于0.1重量%。

以聚合物固体为基准计，所述水分散体包含：以所述水分散体中固体的重量为基准计，a)5-99.9重量%的一种或多种数均分子量小于10000的聚合物；b)0.1-95重量%的一种或多种活性组分，所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分、或它们的组合；以及(c)30-95重量%的水。

或者根据本发明制备了一种组合物，以重量百分数为基准计，该组合物包含：以组合物的重量为基准计，(a)5-99.9重量%的一种或多种数均分子量小于10000的聚合物；b)0.1-95重量%的一种或多种活性组分，所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分、或它们的组合。

在一些实施方式中，可通过将包含聚合物分散体和低聚物分散体的水分散体与包含其它聚合物分散体的水分散体相混合，形成本发明的分散体。混合表示将包含聚合物分散体和低聚物分散体的至少一种水分散体与包含其它聚合物分散体的水分散体相合并或掺混的任意方法。混合方法可包括将包含聚合物分散体和低聚物分散体的分散体加入包含另一聚合物分散体的水分散体中，或者将包含后一种聚合物分散体的分散体加入包含前一种聚合物分散体和低聚物分散体的分散体中来进行的。所述分散体可以以分批形式、半连续形式或连续形式混合。

根据一实施方式，如美国专利第5521266所述，在具有疏水空腔的大分子有机化合物的存在下，通过自由基水性聚合制备低分子量聚合物水分散体和低聚物分散体。可用于本发明方法的具有疏水空腔的大分子有机化合物包括环糊精和环糊精衍生物；具有疏水空腔的环状低聚糖，例如环菊粉己糖(cycloinulohexose)、环菊粉庚糖(cycloinuloheptose)和环菊粉辛糖(cycloinulooctose)；杯芳烃(calyxarene)；和空穴配体(cavitand)。

可用于本发明方法的环糊精和环糊精衍生物仅受限于在特定聚合条件下选择的环糊精和环糊精衍生物的溶解度。适用于本发明方法的环糊精包括但不

限于a-环糊精、b-环糊精和g-环糊精。适用于本发明方法的环糊精衍生物包括，但不限于a-环糊精、b-环糊精和g-环糊精的甲基衍生物、三乙酰基羟丙基衍生物和羟乙基衍生物。优选的环糊精衍生物是甲基-b-环糊精。

Takai等在Journal of Organic Chemistry, 1994年, 第59卷, 第11期, 第2967-2975页揭示了可用于本发明方法的具有疏水空腔的环状低聚糖, 例如环菊粉己糖、环菊粉庚糖。

美国专利第4699966号、国际专利公开第WO89/08092号和日本专利公开第1988/197544号和第1989/007837号揭示了可用于本发明方法的杯芳烃(calyxarene)。

在意大利专利申请第22522A/89号和Moran等在Journal of the American Chemical Society, 第184卷, 1982, 第5826-5828页描述了适用于本发明方法的空穴配体(cavitand)。

当任意的聚合物和低聚物分散体是通过水性自由基聚合形成的, 而且用于聚合的一种或多种单体和/或链转移剂的25-50℃的水溶性不大于200毫摩/升; 不大于50毫摩/升时, 使用具有疏水空腔的大分子有机化合物是特别有效的。

当任意的聚合物和低聚物分散体是通过水性自由基聚合形成的, 而且用于聚合的一种或多种单体和/或链转移剂的25-50℃的水溶性不大于200毫摩/升; 不大于50毫摩/升时, 将单体和/或链转移剂以平均液滴尺寸小于50微米; 小于25微米的单体乳液的形式引入聚合反应也是特别有效的。

所述低聚物水分散体与一种或多种活性组分相混合, 所述活性组分选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分和它们的组合。根据一些实施方式, 活性组分(AI)是任何具有生物活性的化合物。根据其它实施方式, 活性组分是具有药学活性的化合物。根据其它实施方式, AI是施用于哺乳动物的皮肤, 用来起到局部作用, 或者透皮吸收, 用来起到全身作用的生物活性或药学活性化合物。根据其它实施方式, AI是施用于应用位置或环境的化合物。根据其它实施方式, AI是当施用于应用位置或环境时具有物理化学响应的化合物。根据其它实施方式, AI是用来保护表面, 包括但不限于例如哺乳动物皮肤的化合物。

本发明使用的活性组分是水溶性的、部分水溶性的、非水溶性的或它们的

组合。所述水溶性、部分水溶性、非水溶性或其混合物的AI是液态或固态形式的AI，所述固态形式的AI是无定形的、晶体形式的、半晶体形式的或它们的组合。

根据一实施方式，所述低聚物水分散体与一种或多种水溶性AI混合，所述AI是无定形的、晶体形式的、半晶体形式的或它们的组合。所述水溶性AI以任何合适的方式与低聚物水分散体混合，这些合适的方式包括但不限于例如，当一种或多种单体聚合形成低聚物分散体的时候其中包含一种或多种AI，该一种或多种AI被加入低聚物分散体中，固体形式的低聚物分散体被分散在包含一种或多种水溶性AI的水溶液中。所述水溶性AI在低聚物分散体中选择性地配分，或者分布在低聚物(油相)和水相中。

根据其它实施方式，低聚物水分散体与一种或多种部分水溶性或非水溶性AI相混合，其中所述AI是无定形态、晶体形式、半晶体形式或它们的组合。AI以任意合适的方式与低聚物水分散体相混合，这些合适的方式包括但不限于例如，当一种或多种单体聚合形成低聚物分散体的时候其中包含一种或多种AI，该一种或多种AI被加入低聚物分散体中，其中包含配分的一种或多种部分水溶性或非水溶性AI的低聚物分散体被分散在水溶液中。所述水溶性AI在低聚物分散体中选择性地配分，或者分布在低聚物(油相)和水相中。所述AI可选择性地在低聚物分散体中配分，或者分布在低聚物(油相)和水相中。

根据一实施方式，所述一种或多种活性组分是任意的生物活性试剂，包括具有药学活性和免疫活性的试剂。所述生物活性试剂具有选自晶态、半晶态、无定形态和其组合的形态。合适的生物活性剂包括但不限于例如消炎剂；杀微生物剂；杀生物剂；抗菌剂，抗病毒剂，包括但不限于AcyclovirTM(37℃的水溶性为2.5毫克/毫升)、LamivudineTM(20℃的水溶性为70毫克/毫升)、ZidovudineTM(25℃的水溶性为20.1毫克/毫升)、ZanamivirTM(20℃的水溶性为18毫克/毫升)、OseltamivirTM(TamifluTM)、RibavirinTM、PleconarilTM和AbacavirTM硫酸盐(25℃的水溶性为77毫克/毫升)、AmprenavirTM(25℃的水溶性为0.04毫克/毫升)、fosamprenavirTM(25℃的水溶性为0.31毫克/毫升)、valacyclovirTM(25℃的水溶性为174毫克/毫升)、抗反转录病毒剂、氨基酸、肽、蛋白质、DNA、RNA、脂类、微脂粒、肾上腺素能剂；肾上腺皮质类固醇、肾上腺皮质抑制剂、醛甾

酮拮抗剂、合成代谢剂；兴奋剂；止痛剂；麻醉剂；食欲抑制剂；防粉刺剂；抗肾上腺素药；抗过敏剂；抗变形虫药；抗贫血剂；防心绞痛药；治风湿药；平喘药；抗动脉粥样硬化药；抗胆碱能药；抗凝血剂；抗惊厥药；抗抑郁剂；抗糖尿药；止泻药；止尿剂；止呕剂；镇 痫剂；抗溶纤维蛋白药；抗真菌剂；止血药；抗组胺剂；降血脂药；降血压药；抗低血压药；抗感染药；抗偏头痛药；抗有丝分裂药；杀真菌药、止恶心药、抗肿瘤药、抗嗜中性白细胞减少药、杀寄生虫药；抗增生药；抗精神病药；抗风湿药；.抗皮脂溢药；抗分泌药；抗痉挛药；抗血栓药；抗溃疡药；食欲抑制药；血糖调节药；骨吸收抑制药；支气管扩张药、心血管药；胆碱能药物；抑制剂；诊断辅助物；利尿剂；多巴胺能药、雌激素受体激动剂；溶纤维蛋白药；荧光剂；氧自由基清除剂；肠胃蠕动效应物；糖皮质激素；头发生长刺激剂；止血药；组胺H2受体拮抗药；激素；治疗血胆固醇过少的药物；低血糖药；降血脂药；降血压药；成像剂；免疫剂；免疫调节药；免疫控制药；免疫增强药；免疫抑制剂；角质软化剂；LEIGH激动剂；情绪调节剂；粘液溶解药；扩瞳药；鼻充血抑制剂；神经肌肉阻碍剂；神经保护剂；NMDA拮抗药；非激素固醇衍生物；纤溶 原激活药；血小板激活因子拮抗药；血小板聚集抑制剂；精神药物；放射性试剂；灭疥螨药；硬化剂；镇静剂；镇静催眠药；选择性腺苷A1拮抗药；5-羟色胺拮抗药；5-羟色胺抑制剂；5-羟色胺受体拮抗药；类固醇；甲状腺激素；甲状腺抑制剂；拟甲状腺素药；镇静剂；肌肉萎缩脊侧索硬化药；脑缺血药；帕金森症药；不稳定心绞痛药；血管收缩药；血管舒张药；伤口愈合药；黄嘌呤氧化 抑制剂；抗癌药和生物活性试剂的组合。

合适的生物活性试剂还包括免疫剂，例如变应原、花粉、以及来自病毒、细菌、真菌和寄生虫之类病原的抗原。所述抗原可以是整个失活的有机体、肽、蛋白质、糖蛋白、碳水化合物或它们的组合。上述范围内的以及已经允许用于人体的药学试剂或免疫试剂的具体例子是本领域技术人员已知的。

根据其它实施方式，本发明的一种或多种活性组分包括但不限于任何具有化学效果和/或物理效果的化合物。本发明合适的活性组分包括但不限于例如气体、杀虫剂、除草剂、香料、防污物质、染料、盐、油、油墨、化妆品、催化剂、清洁剂、紫外吸收剂、有机化合物、以及聚合物、调味剂、食物、摄影试

剂、杀生物剂、药剂、药物或它们的组合。

将包含一种或多种AI的低聚物水分散体与第二聚合物水分散体混合。制得的水分散体是均一的分散体，或者包含其中配分有AI的低聚物微区的分散体。根据一实施方式，制得的水分散体包含：以水分散体中固体的重量为基准计，(a)5-49.9重量%的一种或多种数均分子量小于10000的聚合物；(b)0.1-45重量%的一种或多种活性组分，其选自水溶性活性组分、部分水溶性活性组分、非水溶性活性组分、或它们的组合；以及(c)94.9-5.1重量%的一种或多种数均分子量大于10000的成膜聚合物；在一种或多种活性组分(b)与(c)和水混合之前，将组分(b)配分至(a)中。当所述水分散体干燥并聚结成有用的制品(包括但不限于例如：膜、涂料、粘合剂、压敏粘合剂(PSA)、密封剂、化妆品、油膏、乳脂或洗剂)的时候，所述一种或多种AI变得不相容于该制品中，从聚合物中扩散出来，扩散到聚合物-基材界面上，所述基材包括但不限于任何常规已知的基材以及哺乳动物的皮肤。

根据AI的水溶性或非水溶性对低聚物分散体和聚合物分散体中的单体进行调节。水溶性AI被配分至包含含酸单体的低聚物中。部分水溶性或非水溶性的AI被配分至包含非离子性单体的低聚物中。

所述低聚物分散体和聚合物分散体被用来制备输送体系。根据一实施方式，所述体系包含胶乳聚合物混合物。根据一实施方式，混合物的一种组分是具有良好成膜特性的高分子量聚合物。该胶乳组合物可制成涂料或PSA之类的合适的制品。第二组分包含低聚物胶乳，该低聚物胶乳包含配分至其中的一种或多种AI。所述低聚物胶乳还可作为包括水溶性和非水溶性药学组合物的活性组分的储存装置。当聚合物胶乳干燥成膜的时候，所述一种或多种AI被释放或输送到应用位置或环境或哺乳动物皮肤处。

还通过本领域已知的常规技术对一种或多种AI的水分散体进行干燥，以制得以下制品形式的干燥组合物，所述制品形式包括但不限于例如膜、粘合剂、PSA、密封剂、高弹体或泡沫体。根据一些实施方式，本发明的组合物是通过包括例如喷雾干燥、界面聚合、热熔包封、相分离包封、冷冻干燥、溶剂蒸发、微包封、除溶剂微包封、凝聚和低温微球体形成、以及相转化的方法，干燥聚合物水分散体而制备的。

所述向应用环境、位置或哺乳动物皮肤释放一种或多种AI的方法，可以用作包括但不限于例如膏药、粘合剂、涂料、密封剂、泡沫体、油之类的制品形式的传输体系，以及包括但不限于例如纱布、装置、缝线、绷带和粘合剂之类的医用制品形式的输送体系。

以下实施例中总结了本发明的示例性实施方式。对于实施例1-5，使用光学显微镜或Brookhaven Instruments有限公司的90Plus粒度分析仪测定粒度。通过在150℃处理40分钟之后的失重测定固体含量。采用GPC分析，在与HP1100自动取样器和泵相连并装备Polymer Labs蒸发光散射检测器的Polymer Labs Mixed C300×7.5毫米柱上测定分子量分布，使用聚苯乙烯标样。通过电子显微镜表征由所述水分散体制备的膜，所述电子显微镜包括透射电子显微镜(TEM)和扫描探针显微镜(SPM，AFM)。

实施例中使用的缩写

表面活性剂	乙氧基化的C ₆ -C ₁₈ 烷基醚硫酸盐，每分子包含1-40个环氧乙烷基团(水中活性30%)
LA	丙烯酸月桂酯
BA	丙烯酸丁酯
MAA	甲基丙烯酸
nDDM	正十二烷硫醇
IPA	异丙醇
低聚物	Mn<10000的低分子量丙烯酸类聚合物
Me-β-CD	甲基-β-环糊精(β W7 M1.8)，Wacker Chemicals(USA)，Inc.，(水中活性50.8%)

实施例1：通过乳液聚合制备的低分子量聚合物分散体

在装有机械搅拌器、温控装置、冷凝器、单体和引发剂进料管道以及氮气进口的5升四颈圆底烧瓶中进行乳液聚合。

在室温下向反应烧瓶中加入去离子水(1100克)、甲基-β-环糊精(59.2克)和表面活性剂(18.8克)，形成反应混合物。在氮气吹扫和搅拌下将该物料加热至85℃。独立地制备包含去离子水(625克)、表面活性剂(14.1克)、单体BA(1050克)、

LA(450克)、nDDM(300克)的单体乳液。

在85℃下，将溶于25克水的5.0克过硫酸铵加入反应混合物中。加入丙烯酸类分散体(137.6克，固体含量45%)作为晶种聚合物。温度稳定在85℃之后，在100分钟内将单体乳液和过硫酸铵溶液(1.0克溶于100克水)一起加入该反应混合物中。单体乳液加完之后，反应混合物在85℃保持20分钟，冷却至75℃，在Fe₂SO₄(4克0.15%的溶液)的存在下加入氢过氧化叔丁基和异抗坏血酸(分别为0.51克溶于10克水和0.27克溶于25克水)。加料在60℃下进行。

所述丙烯酸类分散体(实施例1A)的总固体含量为54.1%，粒度为304纳米。测得重均分子量(Mw)和数均分子量(Mn)分别为2449和1842。

使用BA(900克)、苯乙烯(585克)、MAA(15克)和nDDM(202.5克)，以类似的方法制备了第二分散体(实施例1B)。测得实施例1B的粒度为487纳米，固体含量38.3%，Mn为1500。

实施例2 由乳液聚合制备的低分子量聚合物

通过蒸发水，从实施例1的分散体中分离出了粘性油状的低分子量聚合物。用沸石过滤该油状物，制得澄清的油状物，称作丙烯酸类油(AO)。

实施例3 由溶液聚合制备的低分子量聚合物

在装有机机械搅拌器、温控装置、冷凝器、单体和引发剂进料管道以及氮气进口的3升四颈圆底烧瓶中进行溶液聚合。

在室温下将异丙醇(600克)加入反应烧瓶中。在氮气吹扫下将所述物料加热至82℃。独立制备包含BA(1800克)和异丙醇(180克)的单体混合物。在120分钟内将该单体混合物与包含溶于异丙醇(300克)的Trigonox™125-C75(72克)的引发剂溶液一起加入反应烧瓶中。加完之后，该反应混合物在85℃保持30分钟，加入包含溶于异丙醇(168克)的Trigonox™125-C75(18克)的引发剂溶液。在85℃保持30分钟之后，加入包含溶于异丙醇(168克)的Trigonox™125-C75(18克)的另一引发剂溶液。该反应混合物在85℃保持90分钟，然后冷却至室温。

使用旋转蒸发仪提取异丙醇，分离低分子量聚合物，制得澄清粘性油状物。由GPC测得该聚合物的Mw和Mn分别为5556和4190。

实施例4 通过溶液聚合制备低分子量聚合物分散体

制备了包含4克低分子量聚合物(实施例3，100BA/1.9异丙醇，Mn4191)、

0.4克Neodol 45-7、0.5克RM8W(固体含量17.5%)和5.1克水的稳定的水分散体。该混合物超声处理1分钟,制得粒度为0.5-1微米、总固体含量约为40%的分散体。

实施例5 低分子量聚合物和部分水溶性活性组分的水分散体

在环境条件下将实施例1A的水分散体(10克)与水杨酸甲酯(19克)混合起来。在光学显微镜下观察水分散体。观察到颗粒在30分钟内膨胀到0.8-1微米。发生定量膨胀的理论粒度为830纳米。

或者以类似的方式由溶液聚合制备分散体(实施例4)。

实施例6 低分子量聚合物和非水溶性活性组分的水分散体

在40℃将IbuprofenTM(2.5克)溶解在低丙烯酸类油(5克,实施例1A)中。在60℃下将所述油混合物溶液加入包含水(6克)、TergitalTM 15-S-5(0.5克)和月桂基硫酸钠SLS(1克)的水溶液中。该水性混合物在60℃超声处理1分钟(最大功率500W的超声波处理器, XL, 处理功率设定在最大功率的40%),制得粒度约200纳米的丙烯酸类油/Ibuprofen水分散体。制得的水分散体包含16.7重量%的IbuprofenTM和33.3重量%的丙烯酸类油。该分散体在室温下稳定30分钟,然后在光学显微镜下可观察到形成针状晶体。

或者以类似的方式将源自溶液聚合的低分子量聚合物(实施例3)与IbuprofenTM混合形成水分散体。

实施例7 低分子量聚合物、非水溶性活性组分和成膜聚合物的水分散体

得自实施例4的水分散体(6克)与成膜粘合剂分散体RobondTM PS-90(14克)混合,形成在水中包含5.4%的IbuprofenTM、10.8%的丙烯酸类油和34.7%的高分子量聚合物的水分散体。通过光学显微镜观察,该水分散体可以稳定超过一周而不形成晶体,可以通过在光学显微镜下观察确定。

实施例8 包含在聚合物中的活性组分的组合物

将实施例5中的水分散体的试样(8克)加入直径8英寸直径的TeflonTM皮氏培养皿中,在环境条件下干燥。最终干燥的组合物包含70%的高分子量聚合物、10%的IbuprofenTM、20%的丙烯酸类油。使用透射电子显微镜在聚合物相中观察到微区(约125纳米)形式的IbuprofenTM,进行透射电子显微镜测试的时候,样品在冷冻条件下微调,用RuO₄染色。