



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119731223 A

(43) 申请公布日 2025. 03. 28

(21) 申请号 202380046711.X

(22) 申请日 2023.04.28

(30) 优先权数据

63/336,733 2022.04.29 US

63/368,404 2022.07.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.12.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/066335 2023.04.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/212672 EN 2023.11.02

(71) 申请人 佛罗里达大学研究基金会

地址 美国佛罗里达州盖斯维尔

(72) 发明人 卡伦·李·加勒特·戴维森

梅根·洛特 丽贝卡·奥尔森

迭戈·伊万·佩德罗

华莱士·格雷戈里·索耶

布伦特·S·萨默林

(74) 专利代理机构 北京高沃律师事务所 11569

专利代理师 王紫萱

(51) Int.Cl.

C08F 220/56 (2006.01)

C08L 51/08 (2006.01)

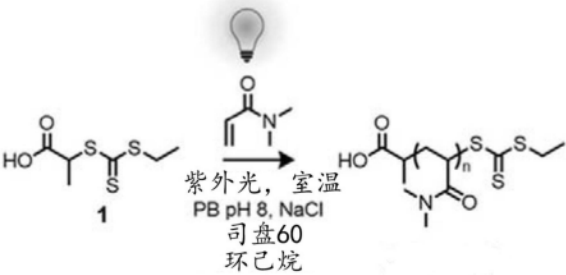
权利要求书9页 说明书46页 附图22页

(54) 发明名称

超高分子量聚合物及其制备和使用方法

(57) 摘要

本公开提供了包括至少一种分子量约为10kDa至10,000kDa的水溶性聚合物的组合物、制备所述水溶性聚合物的方法、具有水溶性聚合物分布的结构及其使用方法。本公开提供了支化和超支化水溶性聚合物以及制备支化和超支化水溶性聚合物的方法。



1. 一种制备第一水溶性聚合物的合成方法,包括:在反相细乳液条件下,使用光引发剂聚合,将主链单元和至少一个黏蛋白结合单元聚合,以形成第一水溶性聚合物。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述方法是使用低强度UV照射介导的无催化剂多相工艺。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述方法是连续工艺。

4. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述方法是间歇流动工艺。

5. 根据权利要求1至4所述的方法,其中所述多相反相细乳液工艺包括以下特征之一:
(1) 制备低粘度、高固体形式的高分子量水相容性聚合物的能力; (2) 在惰性烃液体有机分散介质中形成乙烯基单体水溶液的油包水乳液; (3) 形成粒子大小在50-500纳米范围内的液滴;或 (4) 在所述分散介质中自由基聚合所述单体以形成聚合物液滴。

6. 根据权利要求1至5所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物具有约10kDa至10000kDa的分子量。

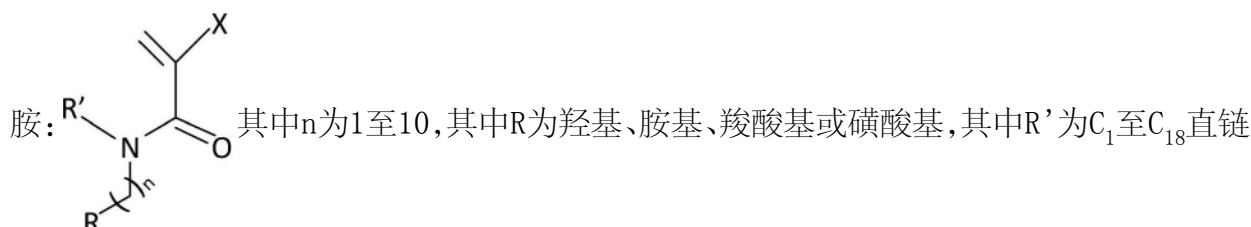
7. 根据权利要求1至6所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物包括多个主链单元和至少一种第一类型的黏蛋白结合单元,其中基于分子量,所述主链单元包含大于50%的所述第一水溶性聚合物,其中基于分子量,所述第一类型的黏蛋白结合单元占所述第一水溶性聚合物的1个单元最多50%,其中所述第一类黏蛋白结合单元被官能化,使得所述水溶性聚合物具有使黏蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合作用、流变性或两者发生改变的特性,其中水合作用、流变性或两者发生改变是通过粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合来实现的。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述主链单元包括单体单元和包括所述单体单元的共聚物,其中所述单体单元选自:丙烯酰胺单体、甲基丙烯酰胺单体、丙烯酸酯单体、甲基丙烯酸酯单体、苯乙烯类单体、乙烯基吡啶单体、马来酰亚胺单体、马来酸酐衍生的单体、乙烯基酯单体、乙烯基醚单体、乙烯基酰胺单体、乙烯基胺单体、乙烯基卤单体、取代的丙烯酰胺、取代的甲基丙烯酰胺或这些单体的衍生物。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述主链单元包含单体单元或包括所述单体单元的共聚物,其中所述单体单元选自:丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二烷基丙烯酰胺、N-烷基丙烯酰胺、N,N-二烷基甲基丙烯酰胺、N-烷基甲基丙烯酰胺、聚(乙二醇)丙烯酸酯、聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯、聚(乙二醇)丙烯酰胺和聚(乙二醇)甲基丙烯酰胺。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述主链单元是N,N-二甲基丙烯酰胺。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述主链单元是具有以下结构的N-羟乙基丙烯酰



或支链烷基。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物具有选自星形、支化、超支化、环状、图示结构共聚物或瓶刷状的线性或非线性结构。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物具有选自支化或超支化的

非线性结构。

14. 根据权利要求1所述的方法,其中所述黏蛋白结合单元包含单体单元或包括所述单体单元的共聚物,其中所述单体单元选自:丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺)苯基硼酸、2-(丙烯酰胺)苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-乙烯基苯基硼酸、2-乙烯基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二磺酰基)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫基乙基丙烯酰胺、吡啶基二硫烷基(例如乙基)甲基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氯苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-溴苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-碘苯基)硼酸、包括一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫键形成基团的单体,或其中任何一种的衍生物。

15. 根据权利要求1所述的方法,其中所述黏蛋白结合单元包含单体单元或包括所述单体单元的共聚物,其中所述单体单元包括选自以下的官能团:硼酸基团、羧酸盐基团、羧酸基团、氢键基团、疏水基团、1,2-二醇基、1,3-二醇基、能够形成二硫键的基团或其中任何一种的衍生物。

16. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物包括第二类型的黏蛋白结合单元,其中所述第二类型的黏蛋白结合单元包含单体单元或包括所述单体单元的共聚物,其中所述单体单元选自:丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺)苯基硼酸、2-(丙烯酰胺)苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-乙烯基苯基硼酸、2-乙烯基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二磺酰基)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫基乙基丙烯酰胺、吡啶基二硫烷基(例如乙基)甲基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氯苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-溴苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-碘苯基)硼酸、包括一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫键形成基团的单体,或其中任何一种的衍生物,其中第一类型的黏蛋白结合单元与第二类型的黏蛋白结合单元不同。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物包括第三类型的黏蛋白结合单元,其中所述第三类型的黏蛋白结合单元包含单体单元或包括单体单元的共聚物,其中所述单体单元选自:丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺)苯基硼酸、2-(丙烯酰胺)苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-乙烯基苯基硼酸、2-乙烯基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二磺酰基)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫基乙基丙烯酰胺、吡啶基二硫烷基甲基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氯苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-溴苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-碘苯基)硼酸、

包括一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫键形成基团的单体,或其中任何一种的衍生物,其中第一类型的黏蛋白结合单元与第二类型的黏蛋白结合单元不同,其中第二类型的黏蛋白结合单元与第三类型的黏蛋白结合单元单体不同,第三类型的黏蛋白结合单元单体包括一个或多个吡啶基二硫化物基团,或其中任何一种的衍生物。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中基于分子量,所述第一类型的黏蛋白结合单元包含1个功能单元至约5%的所述第一水溶性聚合物;其中基于分子量,所述第二类型的黏蛋白结合单元包含1个功能单元至约5%的所述第一水溶性聚合物;其中基于分子量,所述第三类型的黏蛋白结合单元包含1个功能单元至约5%的所述第一水溶性聚合物。

19. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一类型的黏蛋白结合单元仅位于所述第一水溶性聚合物的一个或两个末端。

20. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物是嵌段共聚物。

21. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物是无规共聚物。

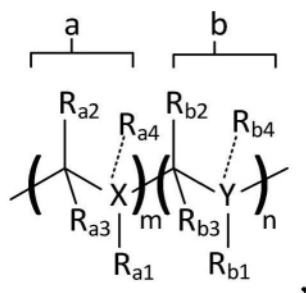
22. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物是统计共聚物。

23. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物是交替共聚物。

24. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物是梯度共聚物。

25. 根据权利要求20所述的方法,其中所述嵌段共聚物是AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物,任选地其中所述黏蛋白结合单元孤立地在AB二嵌段共聚物的A嵌段或ABA三嵌段共聚物的A嵌段上。

26. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物具有如下化学结构:



其中单元a是主链单元,并且基于分子量,m大于第一水溶性聚合物的

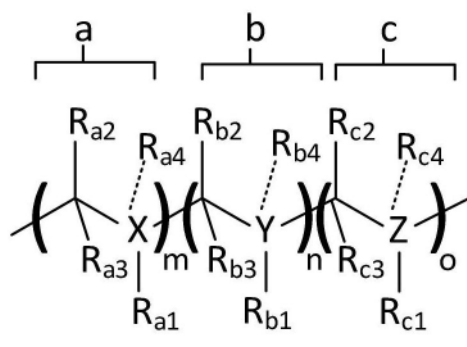
50%,其中单元b是第一类型的黏蛋白结合单元,并且基于分子量,n是1个单元至第一水溶性聚合物的约50%,

其中单元a和单元b彼此不同,

R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 和 R_{b4} 彼此独立地可以是H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或直链或支链 C_{1-18} 烷基,以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 、和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$,

其中X是C,Y是C。

27. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物具有如下化学结构:



其中单元a是主链单元,并且基于分子量,m大于第一水

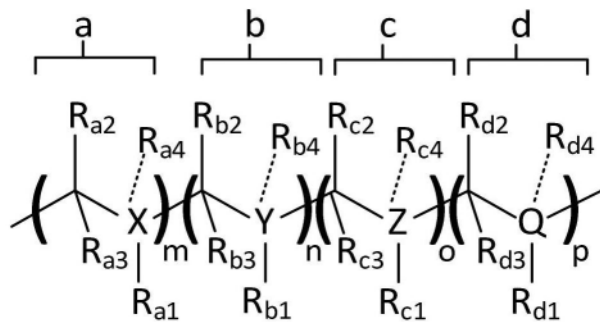
溶性聚合物的50%,其中单元b是第一种类型的黏蛋白结合单元,并且基于分子量,n是1个单元至第一水溶性聚合物的约50%,其中单元c是第二种类型的黏蛋白结合单元,并且基于分子量,o是1个单元至第一水溶性聚合物的约50%,其中单元a和单元b彼此不同,

R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 和 R_{b4} 彼此独立地可以是H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或直链或支链 C_{1-18} 烷基,以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 、和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$,

其中X是C,其中Y是C,并且其中Z是C。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中单元a、单元b和单元c彼此不同。

29. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物具有如下化学结构:



其中单元a是主链单元,并且基于分子量,m大

于第一水溶性聚合物的50%,其中单元b是第一种类型的黏蛋白结合单元,并且基于分子量,n是1个单元至第一水溶性聚合物的约50%,其中单元c是第二种类型的黏蛋白结合单元,并且基于分子量,o是1个单元至第一水溶性聚合物的约50%,其中单元d是第二种类型的黏蛋白结合单元,并且基于分子量,o是1个单元至第一水溶性聚合物的约50%,其中单元a和单元b彼此不同,

R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 和 R_{b4} 彼此独立地可以是H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或直链或支链 C_{1-18} 烷基,以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 、和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$,

(H)C((CH₃)₂)CH₂SO₃⁻、-C(O)N(H)C((CH₃)₂)CH₂SO₃H,

其中X是C,其中Y是C,其中Z是C,并且其中Q是C。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中单元a、单元b、单元c和单元d彼此不同。

31. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一水溶性聚合物的分子量为约100kDa至10000kDa。

32. 一种制备支化或超支化的第一水溶性聚合物的合成方法,包括:将主链单元和至少一个黏蛋白结合单元聚合以形成支化或超支化的第一水溶性聚合物,其中支化或超支化的第一水溶性聚合物具有约10kDa至10,000kDa的分子量,其中支化或超支化的第一水溶性聚合物包括多个主链单元和至少一种第一类型的黏蛋白结合单元,其中基于分子量,所述主链单元占第一水溶性聚合物大于50%,其中基于分子量,所述第一类型的黏蛋白结合单元占1个单元至第一水溶性聚合物的最多50%,其中所述第一类型的黏蛋白结合单元被官能化,使得所述水溶性聚合物具有改变黏蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合作用、流变性或两者的特性,其中改变水合作用、流变性或两者通过粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合来实现。

33. 根据权利要求32所述的合成方法,其中所述聚合是阳离子聚合、阴离子聚合、开环聚合或配位聚合。

34. 根据权利要求32所述的合成方法,其中所述聚合是自由基聚合、常规自由基聚合、自缩合乙烯基聚合(SCVP)、可逆失活自由基聚合、可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合、黄原酸酯交换大分子设计(MADIX)聚合、光引发剂聚合、原子转移自由基聚合(ATRP)或稳定自由基聚合(SFRP)。

35. 根据权利要求32所述的合成方法,其中当形成支化或超支化的第一水溶性聚合物时,主链单元是多官能水溶性单体和水溶性单官能单体的反应产物,其中多官能水溶性单体的摩尔%相对于单官能水溶性单体的摩尔%小于1%。

36. 根据权利要求35所述的合成方法,其中所述单官能水溶性单体包含一个乙烯基或能够进行线性聚合的官能团,并且其中所述多官能水溶性单体包含两个或更多个乙烯基或能够进行自由基聚合的官能团。

37. 根据权利要求36所述的合成方法,其中所述单官能水溶性单体选自N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)、N-羟乙基丙烯酰胺(HEAm)或2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱(MPC)。

38. 根据权利要求37所述的合成方法,其中所述单官能水溶性单体是N,N'-亚甲基双丙烯酰胺。

39. 根据权利要求32所述的合成方法,其中所述聚合是自缩合乙烯基聚合(SCVP)以形成超支化的第一水溶性聚合物,其中主链单元是第一引发单体和第二引发单体的反应产物,其中第一引发单体和第二引发单体包含乙烯基和能够引发聚合或能够转化为能够引发聚合的基团。

40. 根据权利要求39所述的合成方法,其中所述第一和第二引发单体独立地选自以下

结构:  其中X是CH₃。

41. 根据权利要求32所述的合成方法,其中所述超支化的第一水溶性聚合物的支化度

(DB) 大于0.4但小于1,或其中所述支化的第一水溶性聚合物的支化度(DB) 大于0但小于0.4。

42. 根据权利要求32所述的合成方法,其中所述黏蛋白结合单元包含单体单元或包括所述单体单元的共聚物,其中所述单体单元包括选自以下的官能团:硼酸基团、羧酸盐基团、羧酸基团、氢键基团、疏水基团、1,2-二醇基、1,3-二醇基、能够形成二硫键的基团或其中任何一种的衍生物。

43. 根据权利要求32所述的合成方法,其中所述黏蛋白结合单元选自:丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺)苯基硼酸、2-(丙烯酰胺)苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-乙烯基苯基硼酸、2-乙烯基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二磺酰基)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二磺基丙烯酸乙酯、吡啶基二磺基乙基丙烯酰胺、吡啶基二磺烷基(例如乙基)甲基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二磺烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二磺烷基)乙基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二磺烷基)甲基丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二磺烷基)甲基丙烯酸乙酯、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氯苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-溴苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-碘苯基)硼酸、包括一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫键形成基团的单体,或其中任何一种的衍生物。

44. 根据权利要求32所述的合成方法,其中所述黏蛋白结合单元包括选自以下的官能团:硼酸基团、羧酸盐基团、羧酸基团、氢键基团、疏水基团、1,2-二醇基、1,3-二醇基和能够形成二硫键的基团。

45. 一种组合物,包含分子量为约10kDa至10,000kDa的第一支化或超支化的水溶性聚合物,其中所述第一支化或超支化的水溶性聚合物包括多个主链单元和至少一种第一类型的黏蛋白结合单元,其中基于分子量,所述主链单元包含大于50%的第一支化或超支化的水溶性聚合物,其中当形成所述支化或超支化第一水溶性聚合物时,所述主链单元是多官能水溶性单体和水溶性单官能单元的反应产物,其中所述多官能水溶性单体的摩尔%相对于所述单官能水溶性单体的摩尔%小于1%,其中基于分子量,所述第一类型黏蛋白结合单元占第一支化或超支化水溶性聚合物的1个单元最多50%,其中所述第一类型的黏蛋白结合单元被官能化,使得所述第一支化或超支化水溶性聚合物具有使黏蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合作用、流变性或两者发生改变的特性,其中水合作用、流变性或两者发生改变是通过粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合来实现的。

46. 根据权利要求45所述的组合物,其中所述单官能水溶性单体包含一个乙烯基或能够进行线性聚合的官能团,并且其中所述多官能水溶性单体包含两个或更多个乙烯基或能够进行自由基聚合的官能团。

47. 根据权利要求46所述的组合物,其中所述单官能水溶性单体选自N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)、N-羟乙基丙烯酰胺(HEAm)或2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱(MPC)。

48. 根据权利要求47所述的组合物,其中所述单官能水溶性单体是N,N'-亚甲基双丙烯酰胺。

49. 根据权利要求45所述的组合物,其中所述超支化的第一水溶性聚合物的支化度(DB) 大于0.4但小于1,或其中所述支化的第一水溶性聚合物的支化度(DB) 大于0但小于0.4。

50. 根据权利要求45所述的组合物,其中所述第一类型的黏蛋白结合单元仅位于所述第一水溶性聚合物的一个或两个末端。

51. 根据权利要求45所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物是嵌段共聚物。

52. 根据权利要求45所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物是无规共聚物。

53. 根据权利要求45所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物是统计共聚物。

54. 根据权利要求45所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物是交替共聚物。

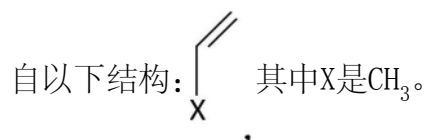
55. 根据权利要求45所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物是梯度共聚物。

56. 根据权利要求55所述的组合物,其中所述嵌段共聚物是AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物,任选地其中黏蛋白结合单元孤立地在AB二嵌段共聚物的A嵌段或ABA三嵌段共聚物的A嵌段上。

57. 根据权利要求45所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物的分子量为约100kDa至10,000kDa。

58. 一种组合物,包含分子量为约10kDa至10,000kDa的第一支化或超支化的水溶性聚合物,其中所述第一支化或超支化的水溶性聚合物包括多个主链单元和至少一种第一类型的黏蛋白结合单元,其中基于分子量,所述主链单元包含大于50%的第一支化或超支化的水溶性聚合物,其中所述主链单元是第一引发单体和第二引发单体的反应产物,其中所述第一引发单体和第二引发单体含有乙烯基和能够引发聚合或能够转化为能够引发聚合的基团,其中基于分子量,所述第一类型的黏蛋白结合单元占第一支化或超支化水溶性聚合物的1个单元最多50%,其中所述第一类型的黏蛋白结合单元被官能化,使得所述第一支化或超支化水溶性聚合物具有改变黏蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合作用、流变性或两者的特性,其中改变水合作用、流变性或两者通过粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合来实现。

59. 根据权利要求58所述的组合物,其中所述第一引发单体和第二引发单体独立地选自以下结构:



60. 根据权利要求58所述的组合物,其中所述超支化的第一水溶性聚合物的支化度(DB)大于0.4但小于1,或其中所述支化的第一水溶性聚合物的支化度(DB)大于0但小于0.4。

61. 根据权利要求58所述的组合物,其中所述第一类型的黏蛋白结合单元仅位于所述第一水溶性聚合物的一个或两个末端。

62. 根据权利要求58所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物是嵌段共聚物。

63. 根据权利要求58所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物是无规共聚物。

64. 根据权利要求58所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物是统计共聚物。

65. 根据权利要求58所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物是交替共聚物。

66. 根据权利要求58所述的组合物,其中所述第一水溶性聚合物是梯度共聚物。

67. 根据权利要求66所述的组合物,其中嵌段共聚物是AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物,任选地其中所述黏蛋白结合单元孤立地在AB二嵌段共聚物的A嵌段或ABA三嵌段共聚物的A嵌段上。

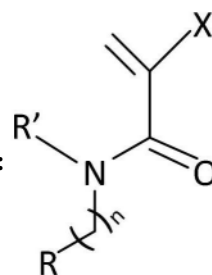
68. 根据权利要求58所述的组合物, 其中所述第一水溶性聚合物的分子量为约100kDa至10,000kDa。

69. 一种组合物, 包含分子量为约10kDa至10,000kDa的第一水溶性聚合物, 其中所述第一水溶性聚合物包括多个主链单元和至少一种第一类型的黏蛋白结合单元, 其中基于分子量, 所述主链单元包含大于50%的所述第一水溶性聚合物, 其中基于分子量, 所述第一类型的黏蛋白结合单元占第一水溶性聚合物的1个单元最多50%, 其中所述第一类型的黏蛋白结合单元被官能化, 使得所述第一水溶性聚合物具有使黏蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合作用、流变性或两者发生改变的特性, 其中水合作用、流变性或两者发生改变是通过粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合实现的;

其中所述主链单元包含单体单元和包括所述单体单元的共聚物, 其中所述单体单元选自取代的丙烯酰胺或取代的甲基丙烯酰胺, 或

其中所述黏蛋白结合单元包含单体单元或包括所述单体单元的共聚物, 其中所述单体单元选自: (4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氯苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-溴苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-碘苯基)硼酸、包括一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫化物形成基团的单体, 或这些基团中任一个的衍生物,

其中主链单元为具有如下结构的N-羟乙基丙烯酰胺:



其中n为1至10,

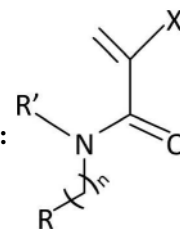
其中R为羟基、胺基、羧酸基或磺酸基, 其中R'为C₁至C₁₈直链或支链烷基。

70. 根据权利要求69所述的组合物, 其中所述主链单元包含单体单元和包括所述单体单元的共聚物, 其中所述单体单元选自取代的丙烯酰胺或取代的甲基丙烯酰胺, 和

其中所述黏蛋白结合单元包含单体单元或包括所述单体单元的共聚物, 其中所述单体单元选自: (4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氯苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-溴苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-碘苯基)硼酸、包括一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫化物形成基团的单体, 或这些基团中任一个的衍生物。

71. 根据权利要求69所述的组合物, 其中所述主链单元包含单体单元和包括所述单体单元的共聚物, 其中所述单体单元选自取代的丙烯酰胺或取代的甲基丙烯酰胺, 和

其中主链单元为具有如下结构的N-羟乙基丙烯酰胺:



其中n为1至10, 其

中R为羟基、胺基、羧酸基或磺酸基, 其中R'为C₁至C₁₈直链或支链烷基。

72. 根据权利要求69所述的组合物, 其中所述第一水溶性聚合物具有选自星形、支化、超支化、环状、图示结构共聚物或瓶刷状的线性或非线性结构。

73. 根据权利要求69所述的组合物, 其中所述第一类型的黏蛋白结合单元仅位于所述第一水溶性聚合物的一个或两个末端。

74. 根据权利要求69所述的组合物, 其中所述第一水溶性聚合物是嵌段共聚物。

75. 根据权利要求69所述的组合物, 其中所述第一水溶性聚合物是无规共聚物。

76. 根据权利要求69所述的组合物, 其中所述第一水溶性聚合物是统计共聚物。

77. 根据权利要求69所述的组合物, 其中所述第一水溶性聚合物是交替共聚物。

78. 根据权利要求69所述的组合物, 其中所述第一水溶性聚合物是梯度共聚物。

79. 根据权利要求78所述的组合物, 其中所述嵌段共聚物是AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物, 任选地其中黏蛋白结合单元孤立AB二嵌段共聚物的A嵌段或ABA三嵌段共聚物的A嵌段上。

80. 根据权利要求69所述的组合物, 其中所述第一水溶性聚合物的分子量为约100kDa至10,000kDa。

超高分子量聚合物及其制备和使用方法

[0001] 相关申请的优先权要求

[0002] 本申请要求于2022年4月29日提交的序列号为63/336,733的题为“超高分子量聚合物及其制备和使用方法”的共同未决美国临时申请的优先权,该申请通过引用整体并入本文。此外,本申请要求于2022年7月14日提交的序列号为63/368,404的题为“超高分子量聚合物及其制备和使用方法”的共同未决美国临时申请的优先权,该申请通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] 眼睛抵御外部环境的第一道防线是角膜表面湿润上皮细胞的薄层分层,由含水和粘液性泪膜保护。眼睛的健康、耐用和舒适与这些上皮细胞产生黏蛋白以形成糖萼和稳定泪膜的能力有着密不可分的联系。眼黏蛋白有助于眼表面的稳态,维持角膜和泪膜的透明度,并提供物理屏障保护免受外来碎片(如病原体、毒素和粒子)的影响,同时允许选定的气体、液体、离子和营养物快速通过。

[0004] 角膜和结膜表达较低分子量的跨膜黏蛋白(MUC1、MUC4、MUC16和MUC20),所述跨膜黏蛋白锚定由结膜上皮中发现的杯状细胞产生的分泌性黏蛋白和凝胶形成黏蛋白(MUC2、MUC5AC)。泪膜中存在的黏蛋白(MUC1、MUC2、MUC4、MUC5AC和MUC16)共同形成凝胶层,用于维持眼表面的水合作用和透明度,提供润滑,并在眨眼过程中抵抗角膜和结膜上皮之间的粘附。

[0005] 这些黏蛋白形成一个横跨凝胶的水凝胶网络,称为糖萼,稳定泪膜,防止变干。这种凝胶网络主要通过物理交联,而不是化学交联来交联。至关重要的是,弱物理交联和大网孔尺寸的黏蛋白凝胶导致表面在滑动过程中具有固有的低剪切应力和低屈服应力。当超过屈服应力时(例如,在眨眼过程中),物理交联会动态断裂和愈合。跨越黏蛋白网络的凝胶就像一个机械保险丝,限制了可能传递给下层上皮细胞的潜在破坏性应力水平。

[0006] 表1列出了在眼环境中发现的黏蛋白。这种广泛的黏蛋白阵列作为一个系统,产生具有有限屈服应力、剪切稀化的凝胶跨越网络,并在光学界面上保持平滑和均匀的膜厚度。角膜上皮细胞不形成凝胶形成黏蛋白和可溶性黏蛋白。

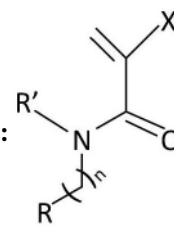
结合单元占第一水溶性聚合物的1个单元最多50%，其中所述第一类型黏蛋白结合单元被官能化，使得所述水溶性聚合物具有改变黏蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合作用、流变性或两者的特性，其中改变水合作用、流变性或两者通过粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合来实现。

[0013] 本公开提供了一种组合物，包含分子量为约10kDa至10,000kDa的第一支化或超支化水溶性聚合物，其中所述第一支化或超支化水溶性聚合物包括多个主链单元和至少一种第一类型的黏蛋白结合单元，其中所述主链单元包含基于分子量大于50%的第一支化或超支化水溶性聚合物，其中当形成所述支化或超支化第一水溶性聚合物时，所述主链单元是多官能水溶性单体和水溶性单官能单元的反应产物，其中所述多官能水溶性单体的摩尔%相对于所述单官能水溶性单体的摩尔%小于1%，其中基于分子量，所述第一类型黏蛋白结合单元占第一支化或超支化水溶性聚合物的1个单元最多50%，其中所述第一类型的黏蛋白结合单元被官能化，使得所述第一支化或超支化水溶性聚合物具有改变黏蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合作用、流变性或两者的特性，其中改变水合作用、流变性或两者通过粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合来实现。

[0014] 本公开提供了一种组合物，包含分子量为约10kDa至10,000kDa的第一支化或超支化水溶性聚合物，其中所述第一支化或超支化水溶性聚合物包括多个主链单元和至少一种第一类型的黏蛋白结合单元，其中所述主链单元包含基于分子量大于50%的第一支化或超支化水溶性聚合物，其中所述主链单元是第一引发单体和第二引发单体的反应产物，其中所述第一引发单体和第二引发单体含有乙烯基和能够引发聚合或能够转化为能够引发聚合的基团，其中基于分子量，所述第一类型的黏蛋白结合单元占第一支化或超支化水溶性聚合物的1个单元最多50%，其中所述第一类型的黏蛋白结合单元被官能化，使得所述第一支化或超支化水溶性聚合物具有改变黏蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合作用、流变性或两者的特性，其中改变水合作用、流变性或两者通过粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合来实现。

[0015] 本公开提供了一种组合物，包含分子量为约10kDa至10,000kDa的第一水溶性聚合物，其中所述第一水溶性聚合物包括多个主链单元和至少一种第一类型的黏蛋白结合单元，其中所述主链单元包含基于分子量大于50%的所述第一水溶性聚合物，其中基于分子量，所述第一类型的黏蛋白结合单元占第一水溶性聚合物的1个单元最多50%，其中所述第一类型的黏蛋白结合单元被官能化，使得所述第一水溶性聚合物具有改变黏蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合作用、流变性或两者的特性，其中改变水合作用、流变性或两者是通过粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合实现的；其中所述主链单元包含单体单元和包括所述单体单元的共聚物，其中所述单体单元选自取代的丙烯酰胺或取代的甲基丙烯酰胺，或者其中所述黏蛋白结合单元包含单体单元或包括所述单体单元的共聚物，其中所述单体单元选自：(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氯苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-溴苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-碘苯基)硼酸、包括一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫化物形成基团的单体，或这些基团中任一个的

衍生物,其中所述主链单元是具有以下结构的N-羟乙基丙烯酰胺:



其中n是1-

10,其中R是羟基、胺基、羧酸基或磺酸基,其中R'是C1-C18直链或支链烷基。

附图说明

[0016] 参考以下附图可以更好地理解本公开。

[0017] 图1.1A示出了在反相细乳液条件下使用引发转移终止剂1(iniferter 1)的DMA光引发剂聚合方案。图1.1B示出了反相细乳液聚合组分的图。

[0018] 图1C示出了方案A和方案B。方案A阐释了一种通用光引发剂(ZC(=S)SR)的光解键裂解。方案B阐释了N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)的光引发聚合,使用2-(乙基硫代羰基硫基硫代)丙酸(引发转移终止剂1)来生产聚(N,N-二甲基丙烯酰胺)(PDMA)。

[0019] 图1.2A示出了在超声处理后和聚合前拍摄的按表1所述配制的乳液照片。图1.2B示出了DLS粒度分布,显示在MBA交联剂存在下聚合后粒子的数均流体动力学直径(d_n)、强度均流体动力学直径(d_I)和z均流体动力学直径(d_z)。图1.2C示出了TEM图像中交联PDMA粒子(n=133)的尺寸分布。D)使用MBA交联剂的PDMA粒子的TEM图像。

[0020] 图1.3A示出了通过分子量为119,000至1,210,000Da的反相细乳液光引发剂聚合制备的PDMA的尺寸排阻色谱(SEC)曲线。通过将聚合温度降至10℃,可获得分子量达到1,210,000Da(红色曲线)的聚合物。图1.3B示出了在10-mL Schlenk烧瓶中的聚合后DMA细乳液系统照片。在倒置时,溶液很容易流动。图1.3C示出了在10-mL Schlenk烧瓶中在均相水性介质(5M DMA的PB溶液)中进行聚合后DMA聚合的照片。倒置时,高粘度溶液流动非常缓慢。

[0021] 图1.4A示出了在表1所列条件下,由引发转移终止剂1介导的DMA聚合的SEC曲线,显示随着聚合时间的增加,洗脱时间降低的趋势。图1.4B示出了实验和理论の数均分子量(M_n)和作为单体转化率函数的摩尔质量分散度的关系。图1.4C示出了线性伪一级动力学图,表明系统中自由基通量恒定。图1.4D示出了作为聚合时间函数绘制的粒径(d_z)。

[0022] 图1.5A示出了引发转移终止剂1-4的结构。图1.5B示出了引发转移终止剂1-4的紫外-可见吸收光谱和最大吸光度(λ_{max})。图1.5C示出了在无紫外光的情况下加入环己烷之前和之后,在PB中的引发转移终止剂1-4的紫外吸光度的变化。图1.5D示出了紫外线照射后,在PB中的引发转移终止剂1-4的紫外线吸光度的变化。图1.5E示出了伪一级动力学图,图1.5F示出了实验分子量(M_n),该分子量(M_n)被绘制为使用引发转移终止剂1-4进行的聚合的单体转化率的函数。

[0023] 图1.6A示出了在表1所示条件下,由引发转移终止剂3介导的PDMA和PDMA-b-PNMO的SEC曲线。通过反相细乳液聚合制备的PDMA($M_{n,exp}=808,000Da$, $M_{n,theo}=880,000Da$, $D=1.44$)与NMO进行扩链,在4小时内达到最终转化率约99%的转化率($M_{n,exp}=2,080,000$, $M_{n,theo}=2,480,000$, $D=1.29$)。图1.6B示出了初始聚合前、DMA聚合后、NMO/PB溶液加

入PDMA细乳液后、以及PDMA-b-NMO合成后的 z 均粒径(d_z)。

[0024] 图1.7A-D示出了在表1的反相细乳液条件下使用引发转移终止剂1进行的DMA聚合的时间控制研究。图1.7A示出了伪一级动力学图和开-关光循环期间单体转化率随时间的变化。图1.7B示出了SEC曲线,表明分子量随着单体转化率的增加而增加。图1.7C示出了实验分子量和作为单体转化率函数绘制的分散度。 $M_{n,exp}$ 随单体转化率线性增加,并且在整个聚合过程中分散度保持合理。图1.7D示出了在整个开-关光循环中作为聚合时间函数绘制的粒子大小。

[0025] 图2.1A示出了N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)在连续流中的反相细乳液光引发剂聚合。图2.1B示出了DMA间歇(batch)和流动光引发剂聚合的凝胶渗透色谱曲线,其中[DMA]:[光引发剂]=10,000:1(5M单体浓度,1h辐照)。图2.1C示出了间歇和流动聚合的伪一级动力学速率图。流动聚合表现出增强的表观传播速率常数($k_{p,app}$)。

[0026] 图2.2A-B示出了N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)在连续流中的反相细乳液光引发剂聚合,其中图2.2A示出了线性伪一级动力学,图2.2B示出了在完全转化时数均分子量(M_n)与DMA(PI 1靶向 $M_n=1,000,000\text{g/mol}$)的连续流反相细乳液光引发剂聚合转化率的关系。动力学图中的线性度、随着转化率的增加而增加的分子量、以及相对较低的 D 值表明聚合反应受控。

[0027] 图2.3A-B示出了动态光散射结果,其中图2.3A示出了在在没有紫外线照射的各种间歇和流动反应器中孵育(1h)前后的粒子大小;图2.3B示出了聚合前的粒子大小以及两次和四次保留时间(1h)后收集的样本。最终的聚合物粒子大小相当。

[0028] 图2.4示出了由PI 2介导的PDMA和PDMA-b-PDMA的GPC(凝胶渗透色谱)曲线。PDMA是在反相细乳液条件下制备的,在连续流动中用DMA进行扩链,得到PDMA-b-PDMA。该GPC体系的空隙体积为10mL。

具体实施方式

[0029] 定义

[0030] 为了方便起见,在进一步描述本发明之前,此处集合了说明书、实施例和所附权利要求中使用的某些术语。应当理解,本公开不限于所描述的特定实施方案,因此当然可以变化。还应当理解,这里使用的术语仅仅是为了描述特定的实施方案,而不是为了限制,因为本公开的范围将仅由所附权利要求来限制。这些定义应根据本公开的其余部分来阅读,并由本领域技术人员来理解。除非另有定义,否则此处使用的所有技术和科学术语与本领域普通技术人员通常理解的含义相同。除非在特定情况下另有限制,否则本说明书使用的术语定义如下。

[0031] 在提供值的范围的情况下,应当理解,在该范围的上限和下限之间的每一个中间值,直到下限单位的十分之一(除非上下文另有明确说明),以及在该所述范围内的任何其他规定值或中间值,都涵盖在本公开范围内。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在较小范围内,并且也包括在本公开范围内,但须遵从所述范围内的任何特别排除的限制。当所述范围包括一个或两个限值时,排除一个或两个所包括限值的范围也包括在本公开中。

[0032] 对于本领域技术人员来说,在阅读本公开内容后,显而易见的是,本文描述和示出

的各个实施方案中的每一个都具有分立的组件和特征,这些组件和特征可以容易地与其他几个实施方案中的任何一个的特征分离或组合,而不脱离本公开的范围或精神。任何列举的方法都可以按照列举的事件的顺序或者逻辑上可能的任何其他顺序来执行。

[0033] 除非另有说明,否则本公开的实施方案将采用本领域技术范围内的化学、生物化学、分子生物学、遗传学等技术。在文献中充分解释了这些技术。

[0034] 提出以下实施例是为了向本领域普通技术人员提供如何实施本方法和使用本文公开和要求保护的组合物和化合物的完整公开和描述。已努力确保数字的准确性(如数量、温度等),但应考虑一些误差和偏差。除非另有说明,份数均按重量计,温度单位为℃,压力等于或接近大气压。标准温度和压力定义为20℃和1个大气压。

[0035] 在详细描述本公开的实施方案之前,应当理解,除非另有说明,本公开不限于特定的材料、试剂、反应材料、制造工艺等,因为它们可以改变。还应当理解,这里使用的术语仅仅是为了描述特定的实施方案,而不是为了进行限制。在本公开中,步骤也可以以不同的顺序执行,这在逻辑上是可能的。

[0036] 冠词“一”、“一个”和“所述”用于指代该冠词的一个或多个(即至少一个)语法宾语。

[0037] 如本文所使用的,“约”、“近似”等,当与数值变量结合使用时,通常是指该变量的值以及该变量在实验误差内(例如,在平均值的95%置信区间内)或在指示值的 $\pm 10\%$ 内的所有值,以较大者为准。

[0038] 术语“包含”、“含”、“包括”、“含有”、“特征在于”及其语法等同物以包容的、开放的意义使用,意味着可以包括另外的元素。它不应被解释为“仅由……组成”。

[0039] 如本文所用,“受试者”是指由至少一个细胞组成的任何活实体。活的生物体可以简单到例如单个分离的真核细胞或培养的细胞或细胞系,或复杂到哺乳动物,包括人,和动物(例如脊椎动物、两栖动物、鱼类、哺乳动物,例如猫、狗、马、猪、牛、羊、啮齿动物、兔子、松鼠、熊、灵长类动物(例如黑猩猩、大猩猩和人))。

[0040] 如本文所用,术语“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”通常可以指获得所需的药理学和/或生理学效果。就预防或部分预防疾病、症状(symptom)或紊乱而言,所述效果可以是但不一定必须是预防性的。该效果可以是治疗性的,即部分或完全治愈疾病、病症(condition)或症状(symptom),或归因于该疾病、紊乱(disorder)或病症(condition)的不良作用。本文所用的术语“治疗”可包括以下的任何一种或多种:(a)预防疾病在可能易患该疾病但尚未被诊断为患有该疾病的受试者中发生;(b)抑制疾病,即阻止其发展;和(c)缓解疾病,即缓解或改善所述疾病和/或其症状(symptom)或病症(condition)。本文使用的术语“治疗”可以指单独的治疗性治疗、单独的预防性治疗或治疗性和预防性治疗两者。需要治疗的人(需要治疗的受试者)可以包括已经患有该紊乱的人和/或需要预防该紊乱的人。如本文所用,术语“治疗”可包括抑制疾病、紊乱或病症,例如阻碍其进展;以及缓解所述疾病、紊乱或病症,例如引起所述疾病、紊乱和/或病症的消退。治疗所述疾病、紊乱或病症可包括改善所述特定疾病、紊乱或病症的至少一种症状,即使潜在的病理生理学不受影响,例如通过施用镇痛剂治疗受试者的疼痛,即使所述药剂不治疗疼痛的原因。

[0041] 如本文所用,“预防性”和“预防”是指在疾病或病症发生之前,即使未诊断出,或在疾病或病症仍处于亚临床阶段时,阻碍或阻止疾病或病症。

[0042] “聚合物”应理解为包括但不限于均聚物、共聚物,例如嵌段、接枝、无规和交替共聚物、三元共聚物等,以及它们的共混物和改性产物(modification)。

[0043] 如本文所用,术语“疾病”是指身体功能、系统或器官的中断、停止或紊乱。

[0044] 如本文所用,“衍生物”是指通过一种或多种化学反应由母体化合物制备的化合物或分子。

[0045] 讨论

[0046] 本公开提供了包括至少一种分子量为约10kDa至10,000kDa的水溶性聚合物的组合物、制备该水溶性聚合物的方法、具有所述水溶性聚合物的结构,及其使用方法。本公开提供了支化和超支化水溶性聚合物以及制备支化和超支化水溶性聚合物的方法。

[0047] 一方面,本公开提供了用于合成一种或多种类型的水溶性聚合物的方法,例如本文提供的那些。所制备的水溶性聚合物的分子量可为约10kDa至10,000kDa。这些方法可以通过多相反相细乳液体系、乳液制备和分散方法以及在间歇和流动反应器条件下的聚合方法来制备。本文提供和/或可测定乳液连续相、分散相、表面活性剂、稳定剂、单体、引发剂(initiator)结构和所得水溶性聚合物的化学特性。

[0048] 在一个方面,多相反相细乳液工艺具有一个或多个以下特征:(1)制备低粘度、高固体形式的高分子量水相容性聚合物的能力;(2)在惰性烃液体有机分散介质中形成乙烯基单体水溶液的油包水乳液;(3)形成粒子大小在50-500纳米范围内的液滴;(4)在所述分散介质中自由基聚合所述单体以形成聚合物液滴。

[0049] 本公开提供了具有高分子量的水溶性聚合物,以及该水溶性聚合物用于胶凝化和恢复黏蛋白化网络和表面的功能性生物特性的应用。水溶性聚合物的实施方案可以具有一个或多个以下特征:(1)黏膜黏附:能够与天然存在的黏蛋白形成共价或非共价相互作用(例如,非共价相互作用可以描述为超分子相互作用,包括但不限于氢键、离子键、范德华相互作用、疏水相互作用和大分子链缠结);(2)黏弹性(mucolability):水溶性聚合物和黏蛋白之间的相互作用通常应该是可逆的,使得这些相互作用被机械力、背景水解、氧化还原反应或与其他相互作用的交换所逆转;和(3)黏蛋白整合性:由于水溶性聚合物与天然黏蛋白形成相互作用的能力和由于它们与天然黏蛋白具有相似的亲水性,它们能够整合入黏蛋白网络和/或与膜结合黏蛋白相互作用。这三种特性的组合使得本发明中描述的材料能够增强体内黏蛋白化表面的水合作用和流变性。本公开的水溶性聚合物被设计成与黏蛋白弱相互作用,或者通过快速可逆的相互作用,或者通过与黏蛋白仅形成最少量的相互作用。

[0050] 本公开的水溶性聚合物可由亲水性单体的聚合反应合成,得到高度水溶性的聚合物。在一个方面,水溶性聚合物可以具有约10kDa至10,000kDa或约100kDa至10,000kDa的总分子量。这些聚合物的大部分(例如,大于50%或约75至99.9重量%)分子量来自主链中的惰性亲水官能团(例如,N,N-二甲基丙烯酰胺)。单体的功能性和/或结构(例如,线性的或非线性的)和/或单体上的官能团可以基于通过与黏蛋白和彼此形成弱的、瞬时的、可逆的相互作用来恢复黏蛋白凝胶的剪切稀化行为的能力来选择。这些瞬时相互作用可以是共价的(例如硼酸酯形成、二硫化物形成)或非共价的(例如氢键、通过羧酸盐的钙桥连)。换言之,聚合物的一部分单元是黏蛋白结合单元。在一个例子中,这些相互作用可以通过分别由N,N-二甲基丙烯酰胺、丙烯酸、3-(丙烯酰胺)苯基硼酸和吡啶基二硫化物丙烯酰胺组成的聚合物来实现。此外,本公开的水溶性聚合物也可以由疏水性和亲水性单体的混合物组成(例

如,通过丙烯酸酯或苯乙烯和马来酰亚胺的聚合),前提是总聚合物是水溶性的。在一个方面,负责与黏蛋白或本公开的水溶性聚合物之间的瞬时相互作用的功能性(例如,黏蛋白结合单元,例如单体和/或官能团)通常稀疏地分布在主链中,以构成水溶性聚合物总分子量的0.1%至25%。在一个方面,低含量的单体/官能团可以在聚合物的特定区域中分离,其中结合功能性以梯度型方式沿着聚合物主链存在,或者分离到主要在聚合物的一端或两端的区域(例如,末端定位)或仅在聚合物的中间区域(例如,中心定位)。这样,黏蛋白结合单元的重量百分比可以从非常低(例如,0.1至1重量%)至水溶性聚合物总分子量的0.1至25重量%范围内的任何百分比。

[0051] “水溶性聚合物”中的术语“水溶性”是指在室温下可溶于水的任何聚合物。通常,水溶性聚合物的溶液将透射至少约75%,更优选至少约95%的由同一溶液过滤后透射的光。按重量计,水溶性聚合物优选至少约35%(按重量计)可溶于水,更优选至少约50%(按重量计)可溶于水,还更优选约70%(按重量计)可溶于水,再更优选约85%(按重量计)可溶于水。最优选水溶性聚合物约95%(按重量计)溶于水或完全溶于水。

[0052] 一方面,本公开提供了一种包含水溶性聚合物的眼用溶液。在一个方面,本公开提供了一种治疗或预防受试者眼睛的病症的方法,该方法包括将有效治疗量的本文公开的眼用溶液施用于眼睛,由此水溶性聚合物与黏蛋白或黏蛋白结合蛋白形成非共价相互作用或可逆共价键。在另一方面,水溶性聚合物可在结构或装置上形成一层,其中该装置用于黏蛋白环境中。

[0053] 在一个方面,该组合物包括分子量为约100kDa至10,000kDa的水溶性聚合物(例如,线性或非线性的)。在一个方面,组合物可以包括其他类型的水溶性聚合物。应注意,在本文的大部分讨论中,提及“第一水溶性聚合物”,但是在包括两种或更多种类型的水溶性聚合物的组合物中,本文提供的对“第一水溶性聚合物”的描述同样适用于其它类型的水溶性聚合物,其中两种类型的水溶性聚合物在化学上不同。

[0054] 第一水溶性聚合物包括多个主链单元(例如,线性或非线性的)和至少一种第一类型的黏蛋白结合单元。基于分子量,主链单元占第一水溶性聚合物的大于50%或约75%至99.9%。基于分子量,第一类型的黏蛋白结合单元占第一水溶性聚合物的1个单元最多50%或约0.1%至25%。在其它方面,第一水溶性聚合物可以包括第二类型或第三类型的黏蛋白结合单元。基于分子量,每种类型的黏蛋白结合单元可以占第一水溶性聚合物的1个单元最多25%、1个功能单元至约5%、约0.1至25%、约0.1至20%、约0.1至15%、约0.1至10%、约0.1至5%或约0.1至1%。

[0055] 在一个实施方案中,第一水溶性聚合物可以是线性或非线性的,例如星形、支化、超支化、梳状/刷状、图形共聚物、瓶刷状或环状。在一个方面,第一水溶性聚合物可以是第一支化的水溶性聚合物或超支化的第一水溶性聚合物。在一个实施方案中,第一水溶性聚合物可以是聚电解质、聚两性电解质或聚两性离子。

[0056] 线性聚合物可以定义为由以顺序和单向方式共价连接在一起的单体单元组成的大分子结构,形成单个连续链。这种构架(architecture)没有聚合物链之间连接产生的交联、侧链和网络结构。

[0057] 支化聚合物可以定义为一种大分子构架,其中一条或多条侧链从主线性主链延伸。例如,这种构架可由聚合过程中引入具有多个反应活性位点的单体而产生。与线性聚合

物相比,这些长度、规则性和密度不同的侧链形成了更复杂的异质拓扑。支化度(DB)可通过以下公式计算:

$$[0058] \quad DB = \frac{2D}{2D + L}$$

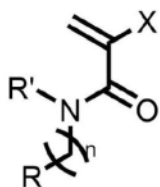
[0059] 其中D代表树枝状或支化单元的摩尔当量,L代表线性单元的摩尔当量。这里,支化聚合物可以定义为具有大于0但小于0.4的DB。

[0060] 超支化聚合物可以定义为一种具有树状拓扑结构的大分子结构,这使得它有别于传统的支化聚合物。超支化聚合物的显著特征是其高DB,大于0.4但小于1。

[0061] 在一个方面,主链单元可以包括单体单元和包括单体单元的共聚物。在一个方面,第一水溶性聚合物可以是嵌段共聚物、无规共聚物、统计共聚物、交替共聚物或梯度共聚物。在一个方面,第一水溶性聚合物是嵌段共聚物,例如AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物。任选地,黏蛋白结合单元孤立AB二嵌段共聚物的A嵌段或ABA三嵌段共聚物的A嵌段上。在一个方面,AB或ABA嵌段共聚物的A和B嵌段含有共聚单体单元的混合物。在一个方面,A或B嵌段内的共聚单体单元可以以交替、随机、统计或梯度方式排列。在另一方面,共聚物的一个或多个嵌段可以是水不溶性的,只要整个共聚物是水溶性的。例如,AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物中的A嵌段或B嵌段之一可以是水不溶性的,其中共聚物本身是水溶性的。

[0062] 梯度共聚物是具有一种以上单体单元的聚合物,其中至少一种单体单元的出现频率沿聚合物链逐渐变化。统计共聚物是单体单元的顺序分布遵循已知的统计规律,并且基于相对反应性的共聚物。

[0063] 在一个方面,所述单体单元可选自:丙烯酰胺单体、甲基丙烯酰胺单体、丙烯酸酯单体、甲基丙烯酸酯单体、苯乙烯类单体、乙烯基吡啶单体、马来酰亚胺单体、马来酸酐衍生的单体、乙烯基酯单体、乙烯基酰胺单体、乙烯基卤化物单体、或这些单体中任一种的衍生物。在特定方面,主链单元可包括单体单元或包括单体单元的共聚物,其中单体单元选自:丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二烷基丙烯酰胺、N-烷基丙烯酰胺、N,N-二烷基甲基丙烯酰胺、N-烷基甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸烷基酯、丙烯酸烷基酯、低聚(乙二醇)丙烯酸酯、低聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯、低聚(乙二醇)丙烯酰胺、低聚(乙二醇)甲基丙烯酰胺、取代的丙烯酸酯(例如,见下文,取代(R)包括诸如羟基、胺基、羧基、磺酸基等官能团)、取代的甲基丙烯酸酯(例如,参见下文,取代(R)包括诸如羟基、胺基、羧基、磺酸基等官能团)以及取代的丙烯酰胺(例如,参见下文,取代(R)包括诸如羟基、胺基、羧基、磺酸基等官能团)、和取代的甲基丙烯酰胺(例如,参见下文,取代(R)包括诸如羟基、胺基、羧基、磺酸基等官能团)。在特定方面,主链单元是N,N-二甲基丙烯酰胺。在另一方面,主链单元是具有以下结构的N-羟乙基丙烯酰胺(n是1至10)。



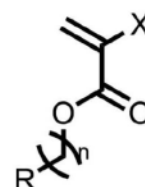
$X = H \text{ 或 } CH_3$

$R = \text{羟基、胺基、羧基、磺酸基等}$

[0064]

$R' = H \text{ 或 } C_1-C_{18} \text{ 直链或支链烷基}$

$n = 1-18$

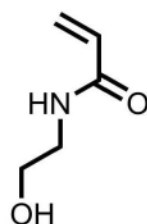


$X = H \text{ 或 } CH_3$

$R = \text{羟基、胺基、羧基、磺酸基等}$

$R' = H \text{ 或 } C_1-C_{18} \text{ 直链或支链烷基}$

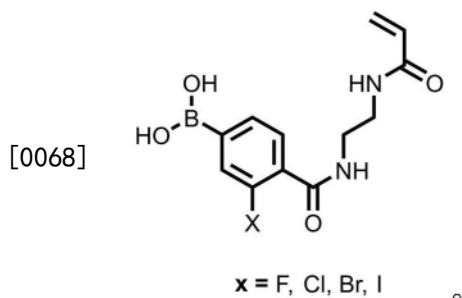
$n = 0-18$



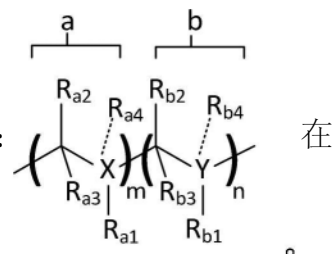
[0065] 每种类型(例如,第一类型、第二类型、第三类型)的黏蛋白结合单元可以被官能化,使得水溶性聚合物具有改变基于黏蛋白的聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合作用、流变性或两者的特性。改变水合作用、流变性或两者的特性可通过如本文所述的粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合来实现。

[0066] 在一个方面,黏蛋白结合单元可以包括单体单元或包括单体单元的共聚物,其中单体单元包括官能团,例如硼酸基团、羧酸盐基团、羧酸基团、氢键基团、疏水基团或能够形成二硫键的基团。在一个实施方案中,多个官能团以均匀、无规、梯度或块状的顺序分布在第一水溶性聚合物中,并且在特定方面,分布在水溶性聚合物的末端。

[0067] 每种类型的黏蛋白结合单元可以是单体单元或包含该单体单元的共聚物片段。单体单元可选自:丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺)苯基硼酸、2-(丙烯酰胺)苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-乙烯基苯基硼酸、2-乙烯基苯基硼酸、2-(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氯苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-溴苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-碘苯基)硼酸、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫基乙基丙烯酰胺、吡啶基二硫烷基(例如乙基)甲基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、或这些的任意一种的衍生物或这些中任意一种的共聚物或以下结构。



[0069] 在一个方面,第一水溶性聚合物可以具有化学结构例如:

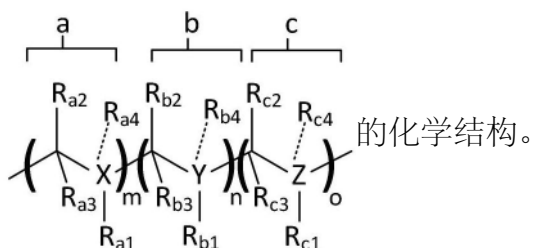


一个方面,单元a是主链单元,基于分子量,m大于第一水溶性聚合物的50%或约75%至99.9%。在一个方面,m和n彼此独立地可以是约1000至100,000。单元b是第一类型的黏蛋白结合单元,并且基于分子量,n是1个单元至第一水溶性聚合物的50%或约0.1%至25%(或本文提供的另一范围)。单元a和单元b彼此不同。 R_{a4} 和 R_{b4} 的虚线表示分别基于X和Y任选地存在。

[0070] 在一个方面, R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 和 R_{b4} 彼此独立地可以是H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或直链或支链 C_{1-18} 烷基,以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 、和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ 。

[0071] 在一个方面,X可以是N或C,Y可以是C或N。在一个特定方面,X和Y是C。

[0072] 在另一方面,第一水溶性聚合物具有例如:

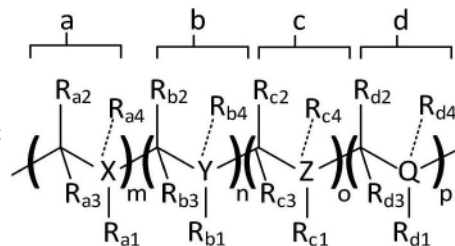


在一个方面,单元a可以是主链单元,并且基于分子量,m大于第一聚合物的50%或约75%至99.9%。在一个方面,m、n和o彼此独立地可以是约1000至100,000。单元b可以是第一类型的黏蛋白结合单元,并且基于分子量,n是1个单元至第一聚合物的50%或约0.1至24%(或本文提供的另一范围)。单元c是第二类型的黏蛋白结合单元,基于分子量,o是1个单元至第一聚合物的50%或约0.1至24%(或本文提供的另一范围)。单元a和单元b彼此不同,或者单元a、单元b和单元c彼此不同。 R_{a4} 、 R_{b4} 和 R_{c4} 的虚线表示分别基于X、Y和Z任选地存在。在一个方面,例如,单元c可以负责黏蛋白结合或可以负责进一步增强主链的亲水性(例如,通过引入电荷)。

[0073] 在一个方面, R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{c1} 、 R_{c2} 、 R_{c3} 和 R_{c4} 彼此独立地可以是H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫基团, 其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或直链或支链 C_{1-18} 烷基, 以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ 。

[0074] 在一个方面, X可以是N或C, 其中Y可以是C或N, 其中Z可以是N或C。在一个特定方面, X、Y和Z是C。

[0075] 在另一方面, 第一水溶性聚合物具有例如:



的化学结构。在一个方面, 单元a可以是主链单元, 并且基于分子量, m大于第一水溶性聚合物的50%或约75%至99.9%。在一个方面, m、n和o彼此独立地可以是约1000至100,000。单元b可以是第一类型的黏蛋白结合单元, 并且基于分子量, n是1个单元至第一聚合物的50%或约0.1至24%。单位c可以是第二类型的黏蛋白结合单元, 并且基于分子量, o是第一水溶性聚合物的约0.1至24%。单位d可以是第三类型的黏蛋白结合单元, 基于分子量, o是1个单元至第一水溶性聚合物的50%或约0.1%至24%。单元a和单元b可以彼此不同, 单元a、单元b和单元c可以彼此不同, 或者单元a、单元b、单元c和单元d可以彼此不同。 R_{a4} 、 R_{b4} 、 R_{c4} 和 R_{d4} 的虚线表示分别基于X、Y、Z和Q任选地存在。在一个方面, 例如, 单元c和/或单元d可以负责黏蛋白结合或可以负责进一步增强主链的亲水性(例如, 通过引入电荷)。

[0076] 在一个方面, R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b4} 、 R_{c1} 、 R_{c2} 、 R_{c3} 、 R_{c4} 、 R_{d1} 、 R_{d2} 、 R_{d3} 和 R_{d4} 彼此独立地可以是H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫基团, 其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或直链或支链 C_{1-18} 烷基, 以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ 。

[0077] 在一个方面, X可以是N或C, 其中Y可以是C或N, 其中Z可以是N或C, 其中Q可以是N或C。在一个特定方面, X、Y、Z和Q是C。

[0078] 在一个方面, 本公开的水溶性聚合物可以通过水性可逆失活自由基聚合来制备(参见, Chem, 2017, 2(1), 93-101)。在一个实施方案中, 通过黄原酸酯(MADIX)聚合交换设计大分子制备聚合物材料。在一个实施方案中, 聚合物材料通过光引发剂聚合制备。这些分子量可控的材料也可以通过其他可控自由基聚合方法获得, 如原子转移自由基聚合和氮氧化物介导的聚合。此外, 这些材料可以通过常规自由基、阴离子、阳离子、开环和开环易位聚合

获得。

[0079] 特别地,本公开提供了通过聚合主链单元(例如,线性或非线性)和至少一个黏蛋白结合单元以形成第一水溶性聚合物来制备本文提供的第一水溶性聚合物的合成方法。聚合可以是自由基聚合、常规自由基聚合、可逆失活自由基聚合、可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合、黄原酸酯交换大分子设计(MADIX)聚合、光引发剂聚合、原子转移自由基聚合(ATRP)或稳定自由基聚合(SFRP)。

[0080] 由三硫代碳酸酯引发的典型光引发剂聚合如下。靶向 $M_n \geq 5.00 \times 10^6 \text{ g/mol}$ 。在10mL的Schlenk烧瓶中,将DMA(394mg, 3.97mmol)和三硫代碳酸酯引发转移终止剂(20.0 μg , $7.45 \times 10^{-5} \text{ mmol}$,来自1.00mg/mL二甲基亚砷(DMSO)贮备溶液)溶于水(1.70mL, 2M[DMA])中,并加入N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(0.100mL)作为内标。将引发转移终止剂贮备溶液储存在2至6°C之间,以备进一步使用。将氩气通入聚合溶液20分钟。将反应容器放置在距离紫外线(UV)光源2.50cm处,强度为 7.0 mW/cm^2 ,并在照射时引发聚合。通过 ^1H NMR光谱测定单体转化率,监测DMA乙烯基峰(d, 1H, 5.60ppm)相对于DMF的消失情况(s, 1H, 8.02ppm)。在进行分子量表征之前,通过冻干法干燥每份反应等分试样,并将其溶解在SEC溶剂(1mg/mL)中至少24小时。

[0081] 证明通过光引发剂聚合制备高分子量嵌段共聚物的能力的扩链聚合的实例如下。在10mL Schlenk烧瓶中,将DMA(417mg, 4.20mmol)和三硫代碳酸酯引发转移终止剂(0.100mg, $3.72 \times 10^{-4} \text{ mmol}$,来自1.00mg/mL DMSO贮备溶液)溶于水(3.70mL 1M[DMA])中,并加入DMF(0.100mL)作为内标。氩气鼓泡通过聚合溶液20分钟。将反应容器放置在距紫外线光源2.50cm处,强度为 7.0 mW/cm^2 ,并在照射时引发聚合。照射反应24h,除去少量溶剂,通过 ^1H NMR光谱监测乙烯基DMA峰(d, 1H, 5.60ppm)相对于DMF(s, 1H, 8.02ppm)的消失情况来测定单体转化率,并通过SEC表征分子量。聚(DMA)(PDMA)第一嵌段的聚合达到>95%的单体转化率。将DMA(420mg, 4.24mmol)溶于水(3.10mL)、DMF(0.100mL)和之前的PDMA聚合混合物中。将氩气通入该粘性溶液20min,并在照射时开始扩链。

[0082] 在一个方面,通过反相(油包水)再现光引发剂聚合制备的高分子量(例如,约1,000,000或根据本文所述的分子量)水溶性聚合物。单体如DMA、NVP和以及其他水溶性单体(包括本文所述的所有单体)都非常适合这些类型的工艺。一个目标是在接触物上和在诸如本文所述的眼用制剂中制备高度可润湿的表面。本文和实施例中描述了间歇和连续流动系统。

[0083] 现在已经描述了各个方面,提供了关于制备方法的额外细节。一方面,本公开包括在反相细乳液条件下通过光引发剂聚合合成超高分子量水溶性聚合物。该方法可以是无催化剂的多相过程,其使用低强度紫外线照射介导,并提供快速聚合速率、优异的分子量控制、高聚合物端基保真度、时间控制、先进的构架和最显著的粘度控制。如本文和实施例中所述,基于表面活性剂、共稳定剂和引发转移终止剂的类型对聚合条件进行了改进,以在环境温度下获得分子量超过1,000,000Da的丙烯酰胺基均聚物和嵌段共聚物。这种定义明确的超高分子量聚合物的方法可以克服高粘度引起的一种或多种问题,以促进最终的扩大规模。该过程可以在例如间歇或连续流动条件下进行。使用多相反相细乳液工艺的方法至少具有下列特征之一:(1)以低粘度、高固体形式制备高分子量水相容性聚合物的能力;(2)在惰性烃液体有机分散介质中形成乙烯基单体水溶液的油包水乳液;(3)形成粒子大小在50-

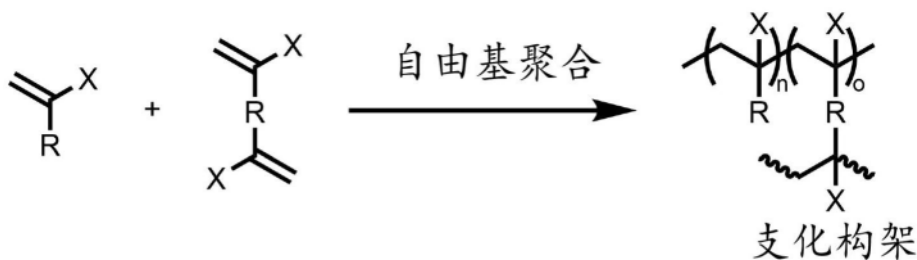
500nm范围内的液滴；(4) 在所述分散介质中自由基聚合所述单体以形成聚合物液滴。

[0084] 在一个具体实施方案中,第一水溶性聚合物可以是非线性的,例如支化或超支化烃。聚合可以是自由基聚合、常规自由基聚合、自缩合乙烯基聚合(SCVP)、可逆失活自由基聚合、可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合、黄原酸酯交换大分子设计(MADIX)聚合、引发转移终止剂聚合、原子转移自由基聚合(ATRP)或稳定自由基聚合(SFRP)。

[0085] 为了获得支化结构,单官能(即含有一个能够进行线性聚合的乙烯基或官能团)水溶性(例如,N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)、N-羟乙基丙烯酰胺(HEAm)、2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱(MPC)、丙烯酸(AA)等)、单体或水溶性单体的任何混合物可以与多官能(即含有两个或多个能够进行自由基聚合的乙烯基或其它官能团)水溶性单体(例如,N,N'-亚甲基双丙烯酰胺、聚乙二醇二甲基丙烯酸酯、聚乙二醇二丙烯酸酯、聚乙二醇二丙烯酰胺、N-[三-(3-丙烯酰胺基丙氧基甲基)-甲基]丙烯酰胺等。在本文中,乙烯基被定义为衍生自官能团 $H_2C=CHR$ 的基团,并且在聚合时产生延长的烷烃链 $(-CH_2-CHR)_n$ 。

[0086] 通过这些方法获得的支化和超支化聚合物的分子量可以为10kDa至10,000kDa。为了达到这些分子量而不发生宏观凝胶化,多官能单体必须以相对于单官能单体低的摩尔%(相对于单官能单体<1%)的比例加入。用这种方法制备的聚合物的支化度大于0,但小于0.4。

[0087] 下图说明了支化聚合物的形成。



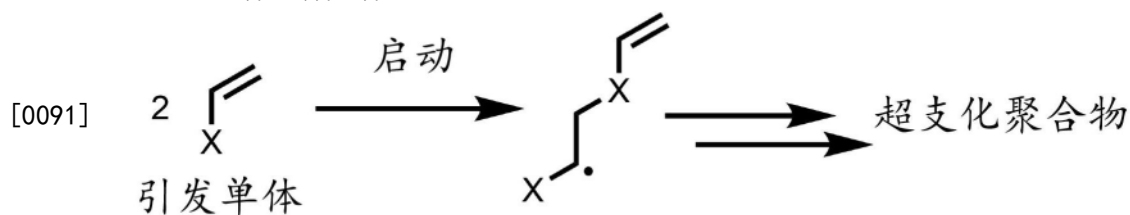
[0088]

$n = 99-99.9\%$ $n = \text{单官能单体}$
 $o = 0.1-1\%$ $o = \text{多官能单体}$
 $x = H, Me$

[0089] 如下制备支化聚合物:在固体含量为5%的DMSO/水15/85w/w%中进行1000mL反应体积聚合。将单官能单体加入DMSO后,加入水并搅拌,直至完全溶解。将该溶液转移到反应器中,在其中依次加入多官能单体和自由基引发剂。以150mL/min的流速用氮气吹扫溶液25分钟,然后以40mL/min的流速吹扫,以保持氮气气氛。相对于单官能单体,典型的反应使用小于或等于0.15mol%的多官能单体和0.25mol%的自由基引发剂。典型反应的温度时间表如下:16-56℃升温曲线,2小时;56℃保持,10小时;56-16℃冷却曲线,2小时。

[0090] 在另一个实施方案中,自缩合乙烯基聚合(SCVP)可用于通过引发单体(即含有乙烯基和能够引发聚合或能够转化为能够引发聚合的基团的分子,例如用于RAFT聚合的硫代羰基硫基团或用于ATRP的卤素)的聚合来合成超支化聚合物。通过乙烯基的反应进行聚合,生成的低聚物通过引发引发单体中心上的悬垂反应以逐步生长的方式连接在一起,形成高度支化的结构。在本文中,乙烯基被定义为衍生自官能团 $H_2C=CHR$ 的基团,并且在聚合时产生延长的烷烃链 $(-CH_2-CHR)_n$ 。在下述反应中,X可以是1-20个碳、1-10个碳或1-6个碳(例如,

直链、支链、环状、芳香族及其组合),并基于与碳键一致的X位置,包括适当量的氢(例如, $-\text{CH}_2-$ 、 $(-\text{CH}_2)_{n=1-20\text{或}1-10,\text{或}1-6\text{或}-\text{CH}_3}$)。



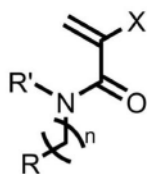
[0092] 我们尚未通过SCVP合成这些聚合物,但我们选择将其包括在内,因为这是这种聚合物构架的一种非常常见的合成途径。

[0093] 通过这些方法获得的支化或超支化聚合物的分子量为10kDa至10,000kDa。由SCVP合成的聚合物的支化度(DB)大于0.4但小于1。DB为0.01至0.4的聚合物被称为嵌段超支化聚合物,也可以通过SCVP或其他聚合方法合成。

[0094] 单体:

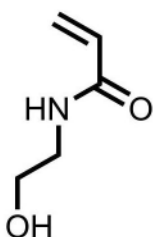
[0095] 在一个方面,单体单元可以是以下的一种或多种:丙烯酰胺单体、甲基丙烯酰胺单体、丙烯酸酯单体、甲基丙烯酸酯单体、苯乙烯类单体、乙烯基吡啶单体、马来酰亚胺单体、马来酸酐衍生的单体、乙烯基酯单体、乙烯基酰胺单体、乙烯基卤化物单体、取代的丙烯酰胺、取代的甲基丙烯酰胺、或这些单体中任何一种的衍生物。在一个特定方面,主链单元可以包括单体单元或包括单体单元的共聚物,其中单体单元选自:丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二烷基丙烯酰胺、N-烷基丙烯酰胺、N,N-二烷基甲基丙烯酰胺、N-烷基甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸烷基酯、丙烯酸烷基酯、低聚(乙二醇)丙烯酸酯、低聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯、低聚(乙二醇)丙烯酰胺、或低聚(乙二醇)甲基丙烯酰胺中的一种或多种,其它取代的丙烯酸酯(例如,取代(R)包括诸如羟基、胺基、羧基、磺酸基等官能团),其他取代的甲基丙烯酸酯(例如,取代(R)包括诸如羟基、胺基、羧基、磺酸基等官能团)。在特定方面,主链单元是N,N-二甲基丙烯酰胺。

[0096] 在另一方面,主链单元是具有以下结构的N-羟乙基丙烯酰胺(n是1至10)。



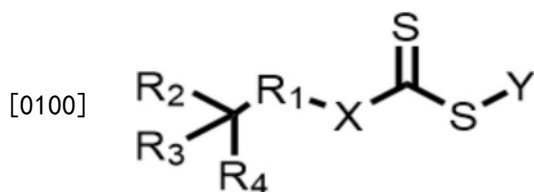
R = 羟基、胺基、羧基、
磺酸基等

[0097] **R'** = C₁-C₁₈ 直链或支链烷基



[0098] 光引发剂/引发剂/波长/强度:

[0099] 一方面,光引发剂聚合可用于通过反相细乳液法合成高分子量聚合物。光引发剂的一个例子是具有以下化学式的光引发剂、链转移剂和链终止剂:



[0101] 其中R₁是1-12个碳原子的二价烷基,R₂和R₃各自独立地是H或1-12个碳原子的烷基,R₄是-H、-OH或-COOH;其中X代表-S、-O或-NH;并且其中Y代表能够活化跨乙烯基单体的自由基加成的官能团。在一个方面,多个光引发剂可以通过R₂、R₃、R₄和/或Y中的任何一个化学连接在一起。

[0102] 在光引发剂聚合中,照射步骤引发光聚合。与所用光引发剂相称的照射波长可由本领域普通技术人员基于所用化学物质和所需结果确定。例如,波长可以在可见光谱或紫外(UV)光谱中。波长的选择取决于引发剂体系的选择,因为引发剂体系可在吸收适当波长时产生活性中心(同样,引发剂体系的选择可取决于如上所述的所需照明波长)。辐射可以是时间的,也可以是空间的。辐射可以决定活性中心的时间和空间生成。瞬时辐照可以决定聚合反应开始和结束之间的时间。例如,照射可以是连续的或间歇的。可以调节辐照强度,以影响自由基生成速率。

[0103] 在一个实施方案中,聚合物材料可以通过光引发剂聚合制备。这些分子量可控的材料也可以通过其他可控自由基聚合方法获得,如可逆加成-断裂链转移聚合、原子转移自由基聚合和氮氧化物介导的聚合。此外,这些材料可以通过常规自由基、阴离子、阳离子、开环和开环易位聚合获得。

[0104] 间歇/流动:

[0105] 反相细乳液聚合可以在间歇反应器中或在管式反应器中的连续流动条件下进行。

[0106] 间歇式反应器是指在其中进行反应并且在反应结束之前不添加或移除任何物质的容器类型。在本申请的上下文中,可以使用任何间歇反应器,使得光可以均匀地分布在整个反应溶液中。约50-500nm量级的细乳液液滴可在加入间歇反应器之前通过超声作用形成或生成。在间歇反应器中收集和聚合之前,可以通过使用在线混合装置在连续流中形成尺寸范围为约50至500nm的细乳液液滴。随后在间歇反应器中以预定的波长和强度照射形成的细乳液以引发聚合。间歇反应器的温度通常保持在约20℃,但聚合可在约7-70℃的温度下进行。

[0107] 反相细乳液聚合的一个实施方案如下:

[0108] 通用聚合如下进行:NaCl (60mg, 1.0mmol)、磷酸盐缓冲液(PB, pH=8, 0.49mL)、DMA (500mg, 5.0mmol, 0.52mL)、引发转移终止剂1 (10.6μL, 来自10mg/mL PB溶液, 0.106mg, 0.000504mmol)、DMF (100μL)、环己烷 (10g) 和司盘60 (150mg, 0.35mmol) 混合在20mL小瓶中。分散相中DMA浓度为5M, [DMA]:[引发转移终止剂]比为10,000:1。水相(DMA、PB、DMF和引发转移终止剂)占整个反应的9.3wt%。连续相为环己烷(89wt%)。司盘60占总反应的1.3%。相对于DMA和PB, NaCl的添加浓度为6wt%。

[0109] 使用超声探头(20%振幅, 15s开启和5s关闭, 1/4英寸尖端)在20mL小瓶中对样本进行超声处理15min。此时将样本转移到Schlenk烧瓶中(如果使用了一个), 或用隔膜盖住样本小瓶。使用氩气对样本脱气30min (10-mL Schlenk) 或40min (20-mL小瓶)。打开光源以引发聚合。使用风扇冷却装置, 并将温度保持在30℃。整个过程中使用的搅拌速度为1,000rpm。使用DLS、NMR和SEC分析样本。

[0110] 在一个方面, 连续模式中的连续流动或处理是指不间断的顺序操作, 其中连续地接收聚合物产品。流动反应器至少包含: (1) 一种将反应物输送到反应器的方法, 例如注射泵或蠕动泵; (2) 反应器的一个入口; (3) 一个反应室, 包含一定长度的由玻璃、氟化塑料管或具有恒定内径的其它合适材料制成的盘绕流动管; (4) 包含能够引发聚合的辐射源的反应室; 和/或 (5) 一个出口, 在出口处反应物离开管式反应器并收集所得聚合物。在另一个方面, 多流反应器可以耦合在一起, 通过在第一反应器之后在线添加单体来合成嵌段共聚物。然后在另一个反应室中对混合溶液进行辐照, 以生成嵌段共聚物。

[0111] 在一个方面, 通过使用在线混合装置, 可以在连续流中形成尺寸范围为约50至500nm的细乳液液滴。在另一个方面, 在加入到连续流反应器中之前, 可以通过超声处理形成细乳液液滴。随后将形成的细乳液通入连续管式反应器中, 并以预定的波长和强度进行辐照以引发聚合。管式反应器的温度通常保持在约20℃, 但聚合可在约7-70℃的温度下进行。

[0112] 连续流反应器设计的一个实施方案:

[0113] 使用容易获得的实验室材料建造了一个定制连续流动反应器。拆除1L铝制溶剂桶的顶部, 并在桶的侧面钻了1/16"外径管道的孔。底部内侧衬有一条5m波形照明高能紫外LED (realUV LED) 灯条。测得的LED条输出功率为1.0mW/cm²。将6英尺的1/16"外径0.03"内径的PTFE管 (Darwin Microfluidics) 缠绕在铝柱上, 并置于反应器中心, 得到的反应器容积为0.834mL。使用NE-300注射泵 (New Era Pump Systems Inc.) 输送聚合溶液, 并使用PEEK 1/4-28平底接头和1/4-28母对母鲁尔锁接头适配器 (IDEX Health&Science) 将注射器连接到含氟聚合物管上。将风扇置于反应器顶部, 以保持环境温度。

[0114] 连续流反应的一个实施方案：

[0115] 通用聚合如下进行：NaCl (60mg, 1.0mmol)、磷酸盐缓冲液 (PB, pH=8, 0.49mL)、DMA (500mg, 5.0mmol, 0.52mL)、引发转移终止剂1 (10.6μL, 来自10mg/mL PB溶液, 0.106mg, 0.000504mmol)、DMF (100μL)、环己烷 (10g) 和司盘60 (150mg, 0.35mmol) 混合在20mL小瓶中。分散相中DMA浓度为5M, [DMA]:[引发转移终止剂]比为10,000:1。水相 (DMA、PB和DMF) 占整个反应的11wt%。连续相为环己烷 (89wt%)。相对于DMA和PB, NaCl的添加浓度为6wt%。

[0116] 使用超声探头 (20% 振幅, 15s 开启和5s 关闭, 1/4英寸尖端) 在20mL小瓶中对样本进行超声处理15min。样品瓶用隔膜盖住。用氩气对样本脱气30min。将溶液转移至10mL的注射器, 并放入注射泵。以13.9μL/min的速度泵送溶液, 使总保留时间为1h。在样品离开反应器管道时采集样品, 并使用DLS、NMR和SEC进行分析。

[0117] 不同的混合/分散方法：

[0118] 制备细乳液有多种方法。在一个方面, 形成包括单个步骤或一系列连续步骤, 这取决于所用起始材料的性质和方法, 以及所需乳液的类型。通常, 用于形成常规、纳米/细 (mini-) 乳液甚至微乳液 (microemulsion) 的方法可分为两类: 高能和低能方法, 也可分别称为机械和化学过程¹。高能方法使用机械装置, 如高压均质机、微流化器、磁力搅拌、机械搅拌和固定床混合器。这些机械过程产生强烈的破坏力, 将分散相分解成更小的液滴。形成纳米/细乳液的低能方法包括相转化法, 并依靠利用系统的化学行为自发形成液滴。形成纳米/细乳液的常用低能方法包括利用相转化温度法 (PIT) 和相转化组合法 (PIC)²。

[0119] 在一方面, 形成细乳液的方法可以包括以下步骤: 提供连续相; 将稳定剂 (即表面活性剂) 分散在所述连续相中; 提供包含单体的第二 (分散) 相; 以及以适于通过分散方法形成细乳液的方式将第二相加入到第一相中, 其中细乳液包括平均直径小于1μm的乳化粒子, 并且其中所述乳化粒子是多层的和/或球形的。

[0120] 示例性高能分散方法：

[0121] • 向两相溶液中提供机械能输入以产生平均直径等于或低于1μm的乳液液滴, 并且其中所述乳化粒子是多层的和/或球形的

[0122] o 高压均质机

[0123] o 微流化器

[0124] o 高剪切搅拌 (磁力和机械)

[0125] o 固定床混合器

[0126] 示例性低能方法

[0127] • 控制双相溶液的化学性质 (例如组成和/或温度), 以产生平均直径等于或低于1μm的乳液液滴, 并且其中所述乳化粒子是多层的和/或球形的

[0128] o 相转化温度法^a

[0129] o 相转化组合法^a

[0130] o 油水界面气泡破裂³

[0131] o 蒸发性熟化⁴

[0132] 以下内容来自“纳米乳液: 通过低能方法形成 (Nano-emulsions: Formation by low-energy methods)”⁵

[0133] ^a这些方法利用乳化过程中发生的相变释放的化学能。尽管这些相变通常涉及表

面活性剂膜曲率从正到负的反转,反之亦然,但研究表明,具有平均曲率为零的表面活性剂膜的结构(如双连续微乳液或层状液晶相)的转变在纳米乳液的形成中起关键作用。相变是通过改变温度(相转化温度法,PIT—基于温度引起的表面活性剂自发曲率的变化)或组成(相转化组合法,PIC)触发的。PIT方法只能应用于对温度变化敏感的表面活性剂,即聚氧乙烯型非离子表面活性剂,在这些表面活性剂中,温度变化会导致聚(氧乙烯)链的水合作用发生变化,从而导致其曲率发生变化。在PIC方法中,相变是由恒温乳化过程中成分的变化诱发的,因此,它可以应用于乙氧基化类型以外的表面活性剂。⁵

[0134] (1) Acosta, E. (2009). Bioavailability of nanoparticles in nutrient and nutraceutical delivery. *Current Opinion in Colloid&Interface Science*, 14(1), 3-15

[0135] (2) Wang, Y. (2014). Preparation of Nano-and Microemulsion using Phase Inversion and Emulsion Titration Methods.

[0136] (3) Roché, J. 等人, Nanoemulsions obtained via bubble bursting at a compound interface. <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1312/1312.3369.pdf>

[0137] (4) Fryd, M., Mason, T., *The Journal of Physical Chemistry Letters*, Time-Dependent Nanoemulsion Droplet Size Reduction By Evaporative Ripening. 20101 (23), 3349-3353. 10.1021/jz101365h <https://doi.org/10.1021/jz101365h>

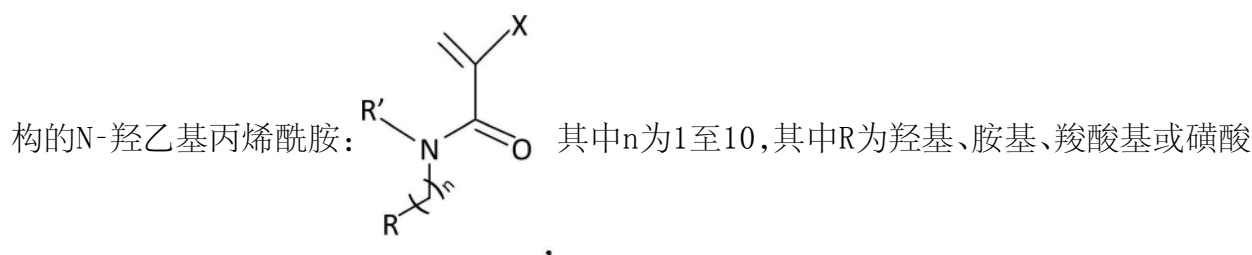
[0138] (5) Solans, C. 等人, Nano-emulsions: Formation by low-energy methods. 10.1016/j.cocis.2012.07.003

[0139] 乳化剂:

[0140] 乳化剂主要有两种作用:降低相之间的界面张力和在相之间形成屏障。他们可以控制形成的乳液类型(水包油型:O/W,或油包水型:W/O)。这可以通过乳化剂的亲水亲油平衡(HLB)值来表示。HLB值低的乳化剂和/或表面活性剂会形成更好的W/O乳液,而HLB值高的乳化剂和/或表面活性剂会形成更好的O/W乳液。在许多情况下,具有高和低HLB值的乳化剂/表面活性剂的组合可以被组合以产生系统的最佳HLB值,并且最有效地降低界面张力以产生W/O或O/W液滴。常见的乳化剂包括表面活性剂,表面活性剂可分为离子型和非离子型。

表面活性剂		HLB	表面活性剂	HLB
(非离子)			(离子)	
	聚氧乙烯醚 (Brij) 010	12.4	油酸钠	18
	SP Brij S2 MBAL	4.9	油酸钾	20
	Brij S721	15.5	双 (2-乙基己基) 磺基琥珀酸钠	10.5
	Brij 30	9.5	十八酸钠	18
	Brij 35	16.9	十二酸钠	21
	Brij 52	5	辛酸钠	23
	Brij 58	16	十二烷基硫酸钠	40
[0141]	Brij 92	4		
	Brij 93	4.9		
	Brij 97	12		
	司盘 (Span) 20	8.6		
	司盘 40	6.7		
	司盘 60	4.7		
	司盘 80	4.3		
	司盘 85	1.8		
	吐温 (Tween) 20	16.7		
	吐温 40	15.6		
	吐温 60	14.9		
	吐温 80	15		
[0142]	吐温 85	11		
[0143]	以下提供了本公开的各个方面。			
[0144]	本公开提供了制备第一水溶性聚合物的合成方法,包括:在反相细乳液条件下,使			

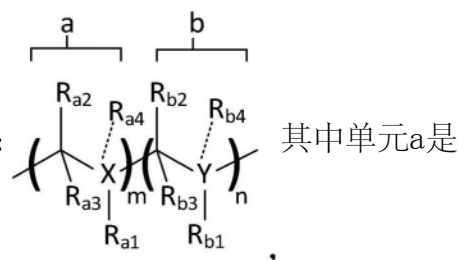
用光引发剂聚合物,使主链单元和至少一个黏蛋白结合单元聚合以形成第一水溶性聚合物。该方法是一个无催化剂的多相过程,采用低强度紫外线照射介导。该方法是一个连续的过程。该方法是一个间歇流过程。非均相反相细乳液工艺包括以下特征之一:(1)以低粘度、高固体形式制备高分子量水相容性聚合物的能力;(2)在惰性烃液体有机分散介质中形成乙烯基单体水溶液的油包水乳液;(3)形成粒子大小在50-500nm范围内的液滴;或(4)在所述分散介质中自由基聚合所述单体以形成聚合物液滴。所述第一水溶性聚合物具有约10kDa至10,000kDa的分子量,其中所述第一水溶性聚合物包括多个主链单元和至少一种第一类型的黏蛋白结合单元,其中基于分子量,所述主链单元占所述第一水溶性聚合物的大于50%,其中基于分子量,所述第一类型的黏蛋白结合单元占所述第一水溶性聚合物1个单元最多50%,其中所述第一类黏蛋白结合单元被官能化,使得所述水溶性聚合物具有改变黏蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合作用、流变性或两者的特性,其中改变水合作用、流变性或两者是通过粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合来实现的。主链单元包含单体单元和包括单体单元的共聚物,其中单体单元选自:丙烯酰胺单体、甲基丙烯酰胺单体、丙烯酸酯单体、甲基丙烯酸酯单体、苯乙烯类单体、乙烯基吡啶单体、马来酰亚胺单体、马来酸酐衍生的单体、乙烯基酯单体、乙烯基醚单体、乙烯基酰胺单体、乙烯基胺单体、乙烯基卤化物单体、取代的丙烯酰胺、取代的甲基丙烯酰胺、或这些单体的任何一种的衍生物。主链单元包含单体单元或包括单体单元的共聚物,其中单体单元选自:丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二烷基丙烯酰胺、N-烷基丙烯酰胺、N,N-二烷基甲基丙烯酰胺、N-烷基甲基丙烯酰胺、聚(乙二醇)丙烯酸酯、聚(乙二醇)甲基丙烯酸酯、聚(乙二醇)丙烯酰胺和聚(乙二醇)甲基丙烯酰胺。主链单元为N,N-二甲基丙烯酰胺。主链单元为具有如下结



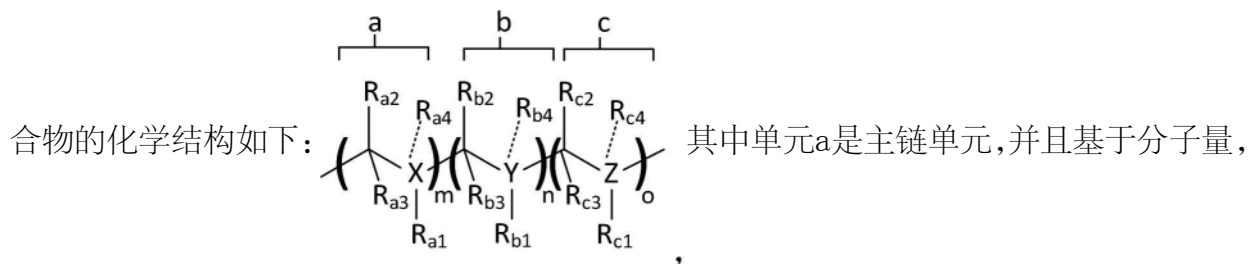
基,其中R'为C₁至C₁₈直链或支链烷基。第一水溶性聚合物具有选自星形、支化、超支化、环状、图示结构共聚物或瓶刷状的线性或非线性结构。第一水溶性聚合物具有选自支化或超支化的非线性结构。黏蛋白结合单元包含单体单元或包括所述单体单元的共聚物,其中所述单体单元选自:丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺)苯基硼酸、2-(丙烯酰胺)苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-乙烯基苯基硼酸、2-乙烯基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二磺酰基)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二磺基丙烯酸乙酯、吡啶基二磺基乙基丙烯酰胺、吡啶基二磺烷基(例如乙基)甲基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二磺烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二磺烷基)乙基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二磺烷基)甲基丙烯酸乙酯、或2-(吡啶-2-基二磺烷基)甲基丙烯酸乙酯、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氯苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-溴苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-碘苯基)硼酸、包括一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫键形成基团的单体,或其中任何一种的衍生物。黏蛋白结合单元包含单体单元或包括所述单体单元的共聚物,其中所述单

体单元包括选自以下的官能团：硼酸基团、羧酸盐基团、羧酸基团、氢键基团、疏水基团、1,2-二醇基、1,3-二醇基、能够形成二硫键的基团或其中任何一种的衍生物。所述第一水溶性聚合物包括第二类型的黏蛋白结合单元，其中所述第二类型的黏蛋白结合单元包含单体单元或包括所述单体单元的共聚物，其中所述单体单元选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺)苯基硼酸、2-(丙烯酰胺)苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-乙烯基苯基硼酸、2-乙烯基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二磺酰基)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫基乙基丙烯酰胺、吡啶基二硫烷基(例如乙基)甲基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氯苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-溴苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-碘苯基)硼酸、包括一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫键形成基团的单体、或其中任何一种的衍生物，其中第一类型的黏蛋白结合单元与第二类型的黏蛋白结合单元不同。第一水溶性聚合物包括第三类型的黏蛋白结合单元，其中第三类型的黏蛋白结合单元包含单体单元或包括单体单元的共聚物，其中单体单元选自：丙烯酸、甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酰胺)苯基硼酸、3-(丙烯酰胺)苯基硼酸、2-(丙烯酰胺)苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-乙烯基苯基硼酸、2-乙烯基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二磺酰基)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫基丙烯酸乙酯、吡啶基二硫基乙基丙烯酰胺、吡啶基二硫烷基甲基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二硫烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二硫烷基)乙基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、或2-(吡啶-2-基二硫烷基)甲基丙烯酸乙酯、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氯苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-溴苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-碘苯基)硼酸、包括一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫键形成基团的单体、或其中任何一种的衍生物，其中第一类型的黏蛋白结合单元与第二类型的黏蛋白结合单元不同，其中第二类型的黏蛋白结合单元与第三类型的黏蛋白结合单元单体不同，第三类型的黏蛋白结合单元单体包括一个或多个吡啶基二硫化物基团，或其中任何一种的衍生物。第一类型的黏蛋白结合单元包含1个功能单元至约5%的第一水溶性聚合物(基于分子量)；其中所述第二类型的黏蛋白结合单元包含1个功能单元至约5%的所述第一水溶性聚合物(基于分子量)；其中所述第三类型的黏蛋白结合单元包含1个功能单元至约5%的所述第一水溶性聚合物(基于分子量)。第一类型的黏蛋白结合单元仅位于第一水溶性聚合物的一个或两个末端。第一水溶性聚合物是嵌段共聚物。第一水溶性聚合物是无规共聚物。第一水溶性聚合物是统计共聚物。第一水溶性聚合物是交替共聚物。第一水溶性聚合物是梯度共聚物。嵌段共聚物是AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物，任选地其中黏蛋白结合单元孤立地存在于AB二嵌段共聚物的A嵌段或ABA三嵌

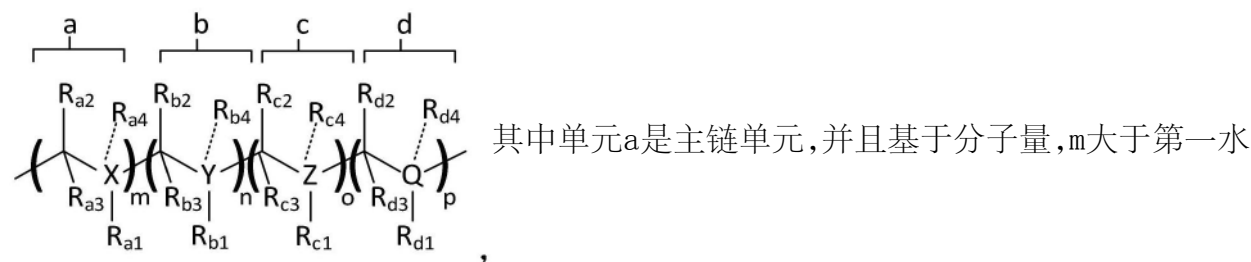
段共聚物的A嵌段上。第一水溶性聚合物的化学结构如下：



主链单元,并且基于分子量,m大于第一水溶性聚合物的50%,其中单元b是第一类型的黏蛋白结合单元,并且n是1个单元至第一水溶性聚合物的约50%(基于分子量),其中单元a和单元b彼此不同, R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 和 R_{b4} 彼此独立地可以是H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或直链或支链 C_{1-18} 烷基,以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 、和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$,其中X是C,Y是C。第一水溶性聚



m大于第一水溶性聚合物的50%,其中单元b是第一种类型的黏蛋白结合单元,并且基于分子量,n是1个单元至第一水溶性聚合物的约50%,其中单元c是第二种类型的黏蛋白结合单元,并且基于分子量,o是1个单元至第一水溶性聚合物的约50%,其中单元a和单元b彼此不同, R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 和 R_{b4} 彼此独立地可以是H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或直链或支链 C_{1-18} 烷基,以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 、和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$ 。其中X是C,其中Y是C,其中Z是C。单元a、单元b和单元c彼此不同。第一水溶性聚合物的化学结构如下：



溶性聚合物的50%,其中单元b是第一种类型的黏蛋白结合单元,并且基于分子量,n是1个

单元至第一水溶性聚合物的约50%,其中单元c是第二种类型的黏蛋白结合单元,并且基于分子量,o是1个单元至第一水溶性聚合物的约50%,其中单元d是第二种类型的黏蛋白结合单元,并且基于分子量,o是1个单元至第一水溶性聚合物的约50%,其中单元a和单元b彼此不同, R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{b3} 和 R_{b4} 彼此独立地可以是H、 $-OR_1$ 、 $-NR_1R_2$ 、 $-N^+(R_1)_3$ 、 $-N^+(R_1)_2(R_2)$ 、 $-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$ 、 $-S(O)_2R_1$ 、 $-S(O)_2OR_1$ 、 $-S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2R_2$ 、 $-NR_1C(O)R_2$ 、 $-C(O)R_1$ 、 $-C(O)OR_1$ 、 $-C(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1C(O)OR_2$ 、 $-NR_1C(O)NR_1R_2$ 、 $-OC(O)NR_1R_2$ 、 $-NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、 $-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$ 、邻苯二酚、硼酸基团和吡啶基二硫基团,其中每个 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H或直链或支链 C_{1-18} 烷基,以及 $-C(O)OCH_2CH_2-OH$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$ 、和 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$ 、 $-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$,其中X是C,其中Y是C,其中Z是C,并且其中Q是C。单元a、单元b、单元c和单元d彼此不同。第一水溶性聚合物的分子量约为100kDa至10,000kDa。

[0145] 本公开提供了一种制备支化或超支化的第一水溶性聚合物的合成方法,包括:将主链单元和至少一个黏蛋白结合单元聚合以形成支化或超支化的第一水溶性聚合物,其中支化或超支化的第一水溶性聚合物具有约10kDa至10,000kDa的分子量,其中支化或超支化的第一水溶性聚合物包括多个主链单元和至少一种第一类型的黏蛋白结合单元,其中基于分子量,所述主链单元占第一水溶性聚合物的大于50%,其中基于分子量,所述第一类型的黏蛋白结合单元占1个单元至第一水溶性聚合物的50%,其中所述第一类型的黏蛋白结合单元被官能化,使得所述水溶性聚合物具有改变黏蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合作用、流变性或两者的特性,其中改变水合作用、流变性或两者通过粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合来实现。聚合是阳离子聚合、阴离子聚合、开环聚合或配位聚合。聚合是自由基聚合、常规自由基聚合、自缩合乙烯基聚合(SCVP)、可逆失活自由基聚合、可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合、黄原酸酯交换大分子设计(MADIX)聚合、光引发剂聚合、原子转移自由基聚合(ATRP)或稳定自由基聚合(SFRP)。当形成支化或超支化的第一水溶性聚合物时,主链单元是多官能水溶性单体和水溶性单官能单元的反应产物,其中多官能水溶性单体的摩尔%相对于单官能水溶性单体的摩尔%小于1%。所述单官能水溶性单体包含一个乙烯基或能够进行线性聚合的官能团,并且其中所述多官能水溶性单体包含两个或更多个乙烯基或能够进行自由基聚合的官能团。单官能水溶性单体选自N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)、N-羟乙基丙烯酰胺(HEAm)或2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱(MPC)。单官能水溶性单体为N,N'-亚甲基双丙烯酰胺。聚合是自缩合乙烯基聚合(SCVP)以形成超支化的第一水溶性聚合物,其中主链单元是第一引发单体和第二引发单体的反应产物,其中第一引发单体和第二引发单体包含乙烯基和能够引发聚合或能够转化为能够引发聚合的基

团。第一和第二引发单体独立地选自以下结构:  其中X是 CH_3 。超支化的第一水溶性聚合

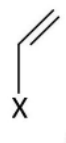
物的支化度(DB)大于0.4但小于1。支化的第一水溶性聚合物的支化度(DB)小于0.4但大于0。黏蛋白结合单元包含单体单元或包括所述单体单元的共聚物,其中所述单体单元包括选自以下的官能团:硼酸基团、羧酸盐基团、羧酸基团、氢键基团、疏水基团、1,2-二醇基、1,3-二醇基、能够形成二硫键的基团或其中任何一种的衍生物。黏蛋白结合单元选自:丙烯酸、

甲基丙烯酸、4-乙烯基苯甲酸、4-(丙烯酸酰胺)苯基硼酸、3-(丙烯酸酰胺)苯基硼酸、2-(丙烯酸酰胺)苯基硼酸、4-乙烯基苯基硼酸、3-乙烯基苯基硼酸、2-乙烯基苯基硼酸、2-(吡啶-2-基二磺酰基)甲基丙烯酸乙酯、吡啶基二磺基丙烯酸乙酯、吡啶基二磺基乙基丙烯酰胺、吡啶基二磺烷基(例如乙基)甲基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二磺烷基)丙烯酸乙酯、2-(吡啶-2-基二磺烷基)乙基丙烯酰胺、2-(吡啶-2-基二磺烷基)甲基丙烯酸乙酯、或2-(吡啶-2-基二磺烷基)甲基丙烯酸乙酯、(4-((2-丙烯酸酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氯苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酸酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酸酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-溴苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酸酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-碘苯基)硼酸、包括一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫键形成基团的单体,或其中任何一种的衍生物。黏蛋白结合单元包括选自以下的官能团:硼酸基团、羧酸盐基团、羧酸基团、氢键基团、疏水基团、1,2-二醇基、1,3-二醇基和能够形成二硫键的基团。

[0146] 本公开提供了组合物,包含分子量为约10kDa至10,000kDa的第一支化或超支化的水溶性聚合物,其中所述第一支化或超支化的水溶性聚合物包括多个主链单元和至少一种第一类型的黏蛋白结合单元,其中基于分子量,所述主链单元包含大于50%的第一支化或超支化的水溶性聚合物,其中当形成所述支化或超支化第一水溶性聚合物时,所述主链单元是多官能水溶性单体和水溶性单官能单元的反应产物,其中所述多官能水溶性单体的摩尔%相对于所述单官能水溶性单体的摩尔%小于1%,其中基于分子量,所述第一类型黏蛋白结合单元占第一支化或超支化水溶性聚合物的1个单元至50%,其中所述第一类型的黏蛋白结合单元被官能化,使得所述第一支化或超支化水溶性聚合物具有改变黏蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合作用、流变性或两者的特性,其中改变水合作用、流变性或两者通过粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合来实现。所述单官能水溶性单体包含一个乙烯基或能够进行线性聚合的官能团,并且其中所述多官能水溶性单体包含两个或更多个乙烯基或能够进行自由基聚合的官能团。单官能水溶性单体选自N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)、N-羟乙基丙烯酰胺(HEAm)或2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱(MPC)。单官能水溶性单体为N,N'-亚甲基双丙烯酰胺。超支化第一水溶性聚合物的支化度(DB)大于0.4但小于1。支化的第一水溶性聚合物的支化度(DB)小于0.4但大于0。第一类型的黏蛋白结合单元仅位于第一水溶性聚合物的一个或两个末端。第一水溶性聚合物是嵌段共聚物。第一水溶性聚合物是无规共聚物。第一水溶性聚合物是统计共聚物。第一水溶性聚合物是交替共聚物。第一水溶性聚合物是梯度共聚物。嵌段共聚物是AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物,任选地其中黏蛋白结合单元孤立地存在于AB二嵌段共聚物的A嵌段或ABA三嵌段共聚物的A嵌段上。第一水溶性聚合物的分子量为约100kDa至10,000kDa。

[0147] 本公开提供了一种组合物,包含分子量为约10kDa至10,000kDa的第一支化或超支化的水溶性聚合物,其中所述第一支化或超支化的水溶性聚合物包括多个主链单元和至少一种第一类型的黏蛋白结合单元,其中基于分子量,所述主链单元包含大于50%的第一支化或超支化的水溶性聚合物,其中所述主链单元是第一引发单体和第二引发单体的反应产物,其中所述第一引发单体和第二引发单体含有乙烯基和能够引发聚合或能够转化为能够引发聚合的基团,其中基于分子量,所述第一类型的黏蛋白结合单元占第一支化或超支化水溶性聚合物的1个单元至50%,其中所述第一类型的黏蛋白结合单元被官能化,使得所述第一支化或超支化水溶性聚合物具有改变黏蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水

合作用、流变性或两者的特性,其中改变水合作用、流变性或两者通过粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合来实现。第一引发单体和第二引发单体独立地选自以下结构:

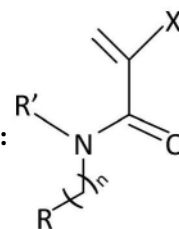


其中X是CH₃。超支化第一水溶性聚合物的支化度(DB)大于0.4但小于1。支化的第一水

溶性聚合物的支化度(DB)小于0.4但大于0。第一类型的黏蛋白结合单元仅位于第一水溶性聚合物的一个或两个末端。第一水溶性聚合物是嵌段共聚物。第一水溶性聚合物是无规共聚物。第一水溶性聚合物是统计共聚物。第一水溶性聚合物是交替共聚物。第一水溶性聚合物是梯度共聚物。嵌段共聚物是AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物,任选地其中黏蛋白结合单元孤立在AB二嵌段共聚物的A嵌段或ABA三嵌段共聚物的A嵌段上。第一水溶性聚合物的分子量为约100kDa至10,000kDa。

[0148] 本公开提供了一种组合物,包含分子量为约10kDa至10,000kDa的第一水溶性聚合物,其中所述第一水溶性聚合物包括多个主链单元和至少一种第一类型的黏蛋白结合单元,其中所述主链单元包含基于分子量大于50%的所述第一水溶性聚合物,其中基于分子量,所述第一类型的黏蛋白结合单元占第一水溶性聚合物的1个单元至50%,其中所述第一类型的黏蛋白结合单元被官能化,使得所述第一水溶性聚合物具有改变黏蛋白聚合物、第二水溶性聚合物或其组合的水合作用、流变性或两者的特性,其中改变水合作用、流变性或两者是通过粘膜粘附性、粘膜可塑性、粘膜整合性或其组合实现的;其中所述主链单元包含单体单元和包括所述单体单元的共聚物,其中所述单体单元选自取代的丙烯酰胺或取代的甲基丙烯酰胺,或者其中所述黏蛋白结合单元包含单体单元或包括所述单体单元的共聚物,其中所述单体单元选自:(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氯苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-溴苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-碘苯基)硼酸、包括一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫化物形成基团的单体,或这些基团中任一个的

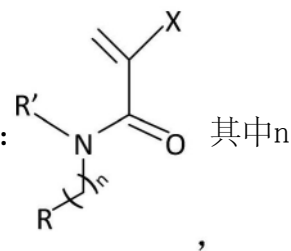
衍生物,其中所述主链单元是具有以下结构的N-羟乙基丙烯酰胺:



其中n是1-

10,其中R是羟基、胺基、羧酸基或磺酸基,其中R'是C1-C18直链或支链烷基。主链单元包含单体单元和包括单体单元的共聚物,其中单体单元选自:取代的丙烯酰胺或取代的甲基丙烯酰胺,其中所述黏蛋白结合单元包含单体单元或包括所述单体单元的共聚物,其中所述单体单元选自:(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氯苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-氟苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-溴苯基)硼酸、(4-((2-丙烯酰胺基乙基)氨基甲酰基)-3-碘苯基)硼酸、包括一个或多个硼酸基团的单体、含有一个或多个二硫化物形成基团的单体,或这些基团中任一个的衍生物。主链单元包含单体单元和包括单体单元的共聚物,其中单体单元选自:取代的丙烯酰胺或取代的甲

基丙烯酰胺,并且其中主链单元为具有如下结构的N-羟乙基丙烯酰胺:



为1至10,其中R为羟基、胺基、羧酸基或磺酸基,其中R'为C₁至C₁₈直链或支链烷基。第一水溶性聚合物具有选自星形、支化、超支化、环状、图示结构共聚物或瓶刷状的线性或非线性结构。第一类型的黏蛋白结合单元仅位于第一水溶性聚合物的一个或两个末端。第一水溶性聚合物是嵌段共聚物。第一水溶性聚合物是无规共聚物。第一水溶性聚合物是统计共聚物。第一水溶性聚合物是交替共聚物。第一水溶性聚合物是梯度共聚物。嵌段共聚物是AB二嵌段共聚物或ABA三嵌段共聚物,任选地其中黏蛋白结合单元孤立地在AB二嵌段共聚物的A嵌段或ABA三嵌段共聚物的A嵌段上。第一水溶性聚合物的分子量约为100kDa至10,000kDa。

[0149] 实施例1

[0150] 我们描述了在反相细乳液条件下通过光引发剂聚合合成超高分子量水溶性聚合物。无催化剂多相过程采用低强度紫外线照射介导,可提供快速聚合速率、优异的分子量控制、高聚合物端基保真度、时间控制、先进构架,最显著粘度控制。通过考虑表面活性剂、共稳定剂和引发转移终止剂的性质,我们优化了聚合条件,以在常温下获得分子量超过1,000,000Da的丙烯酰胺均聚物和嵌段共聚物。这种定义明确的超高分子量聚合物的方法克服了高粘度的问题,以促进最终的扩大规模。

[0151] 引言:

[0152] 多相聚合系统约占全球聚合物生产工艺的五分之一。¹⁻³多相聚合的盛行源于粘度控制、改进的热传递、高传播速率和生产高分子量聚合物的能力等优势。^{3,4}这些益处主要来自于在稳定液滴中的不溶性单体在连续相中的分散,其中聚合发生在液滴的中心(locus),并且连续相充当放热聚合的散热器。重要的是,与本体和溶液聚合系统不同,乳液的粘度近似为连续相的粘度,并且不受生长中的聚合物分子量的显著影响。

[0153] 多相聚合表现出独特的动力学和快速的传播速率,仍然是一个活跃的研究领域。^{1,4-16}细乳液聚合因其增强的胶体稳定性和更均匀的液滴大小和组成而备受关注,这些特性与许多活性聚合系统的改进控制有关。^{9,17-20}在细乳液中,最初会形成较小的单体粒子,并作为聚合位点。通常需要强剪切来产生直径为50-500nm的粒子的高能界面。^{17,21}因此,必须稳定界面,通常使用较高的表面活性剂负载量和添加共稳定剂,以限制液滴之间的单体扩散和粒子聚结。²¹这种方法允许细乳液单体液滴作为可逆失活自由基聚合(RDRP)的纳米反应器,例如可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合、原子转移自由基聚合(ATRP)和氮氧化物介导的聚合(NMP)等。^{9,17,22-27}值得注意的是,这些纳米反应器中增强的传播速率和有限的终止有利于受控超高分子量聚合物的形成,^{20,28}这仍然是合成聚合物化学家面临的挑战和关注的焦点。²⁹⁻³⁸

[0154] 光引发剂聚合是我们用来合成控制良好的超高分子量(UHMW)聚合物(超过1,000,000Da)的另一种RDRP技术。^{30,31}可以作为引发剂、转移剂和终止剂的特定试剂已经被用于制造引发转移终止剂,并在20世纪80年代早期被Otsu公司初步探索用于受控聚合物的合成。^{39,40}

基本结构为 $ZC(=S)SR$ 的硫代羰基硫光引发剂(光引发转移终止剂)在可见光或紫外光照射下发生均裂键光解,生成两个自由基:一个可以引发聚合($R\cdot$),另一个作为稳定自由基,能够可逆终止($Z(C=)S\cdot$),从而产生允许退化链转移的硫羰基硫端基(图1.1C,方案A和B)。⁴¹⁻⁴⁷这些聚合反应不需要光引发剂以外的外源引发剂。通过简单的光强度调节,也可以对这些系统进行时间控制。

[0155] 证据表明,可逆终止和退化转移过程对于光引发剂聚合过程中的控制都很重要,其中主要机制因引发转移终止剂的结构而异。^{31,48,49}明智地选择条件(即高 k_p 单体、合适的溶剂、高单体浓度、高粘度、无外源引发剂)可提供前所未有的机会,来提高聚合速率(R_p)与终止速率(R_t)的比值,以促进超高分子量物质的形成。^{30,31,37,50,51}特别是,高粘度,作为超高分子量聚合物合成的结果,有助于抑制扩散控制的双分子反应(如终止)的速率,并且已证明是在目标明确的超高分子量聚合物(10^5 - 10^7 Da)时的重要因素。不幸的是,能够获得这种链长的极高粘度可能会限制这种方法的最终规模。光引发剂聚合在(细)乳液体系中的探索非常有限,^{25,52-55}但是考虑到后者的优点,即高粘度限于纳米级的反应粒子,我们推断这种方法对于超高分子量聚合物的可规模化合成可能具有显著的潜力。

[0156] 在此,我们介绍了在反相细乳液条件下使用光引发剂聚合来形成控制良好的UHMW聚合物。多相体系的使用限制了整个溶液的粘度,同时有助于减少聚合放热。将光引发剂聚合转化为细乳液体系是使这种UHMW聚合物方法更具可规模化和工业实用性的重要一步,有可能促进其在许多领域的应用,包括絮凝剂、凝聚层、蛋白质模拟物、光子材料和弹性体的生产。^{35,37,46,56-58}

[0157] 结果与讨论

[0158] 最初,我们试图探索各种实验条件对在环境温度下在反相细乳液条件下使用光引发剂聚合合成UHMW($>10^6$ Da)聚(N,N-二甲基丙烯酰胺)(PDMA)的影响(图1)。我们选择了紫外线截止值较低的反应组分,以限制吸收并最大限度地提高引发转移终止剂的光解动力学。此外,选择具有合适的水溶性和反应性的硫代羰基硫引发转移终止剂留在水相中以有效促进聚合也很关键。我们还试图确定表面活性剂和共稳定剂,以提供直径约为150nm的稳定粒子,从而获得具有受控链长和分散性、良好链端保真度以及与光聚合相关的开/关时间控制的UHMW聚合物。

[0159] 我们最初的目标是形成细乳液,其中稳定的水滴分散在连续的有机相中,作为DMA聚合的纳米反应器。由于环己烷与水不混溶且紫外吸光度低,因此选择环己烷作为连续有机相。分散相由磷酸盐缓冲液(PB, pH=8)、N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)、2-(乙基硫代羰基硫基硫代)丙酸(引发转移终止剂1)和内标N,N-二甲基甲酰胺(DMF)组成,以便通过¹HNMR光谱测定单体转化率。最初,选择了10,000:1的[DMA]:[引发转移终止剂]比,其中[DMA]在水相中为5M,以获得约1,000,000Da的明确定义的聚合物(图1.1A)。通过将反应组分超声处理15min形成细乳液。

[0160] 山梨醇酐单硬脂酸酯(Span 60)被用作液滴大小和稳定性研究的表面活性剂,因为它是传统水包油乳液的常用表面活性剂。Span 60有一个大的17碳疏水尾,与一个小的亲水性山梨醇酐头相连,不含不饱和键或紫外线发色团,否则会干扰聚合反应。测试了负载量在5、7.5、10、12.5和15重量%(相对于分散相)的表面活性剂在18小时紫外线照射下的粒径和稳定性(表S1)。通过动态光散射(DLS)监测粒径,发现在表面活性剂负载范围内直径为

120-140nm的粒子。然而,在较低浓度的5和7.5重量%表面活性剂负载下,聚合过程中出现了明显的宏观沉淀。表面活性剂负载量为10和12.5重量%时,可见极少量沉淀;表面活性剂负载量为15重量%时,无明显沉淀。Span 60还与另一种表面活性剂吐温60混合,试图提高粒子稳定性(表S2)。然而,添加具有较大亲水性组分的吐温60导致粒子稳定性下降,这可通过DLS监测的初始粒径增大以及最终的宏观相分离得到证明。系统中还引入了氯化钠作为共稳定剂,以限制奥斯特瓦尔德熟化引起的粒子不稳定(表S3)。²¹在聚合早期通过DLS监测,通过降低液滴分散度,观察到NaCl增强了粒子的稳定性。表1示出了使用优化的盐和表面活性剂当量进行的样品聚合。

[0161] 表1.在30℃和1000RPM搅拌速度下DMA反相细乳液聚合的优化条件

	相	反应组分	摩尔当量	重量百分比 ^a	质量(mg)
[0162]	分散 (水性)	DMA	10,000	-	500
		引发转移	1	-	0.106
		终止剂			
		PB pH 8	-	-	500
		NaCl	-	6	60
[0163]		DMF	-	-	106
	表面活性剂	司盘 60	-	15	150
	连续 (有机)	环己烷	-	-	10,000

[0164] ^a相对于分散相中单体和水的总质量的重量百分比

[0165] 如图1.2A所示,超声处理后,未反应的乳液在光学上是透明的(图1.2A)。溶液的透明度取决于系统中纳米级液滴的大小(图1.2B-1.2D)、有限的固体含量以及环己烷和5M DMA分散相相似的折射率。^{1,59}将分散相DMA浓度从5降低至2M会产生不透明溶液,尽管液滴尺寸很小,分散相与连续相的质量比相同。

[0166] 使用透射电子显微镜(TEM)研究了反相细乳液体系的粒径(图1.2C,1.2D)。为了确保滴液浇铸和成像过程中粒子的稳定性,在模型聚合中加入了交联剂N-亚甲基双丙烯酰胺(MBA),相对于DMA的浓度为8mol%。交联剂产生稳定的聚合物粒子,适合TEM样品制备。TEM测得的数均直径(d_n)为78nm,与DLS测得的85nm d_n 相对吻合。

[0167] 在优化的反相细乳液条件下,使用引发转移终止剂1可合成约1,000,000Da的超高分子量聚合物。(图1.3A)。尺寸排阻色谱(SEC)数据表明,高分子量聚合物的合成更具挑战性,可能归因于链转移反应,推测与表面活性剂有关。值得注意的是,分子量为1,210,000Da的聚合物可以通过将温度从30℃降低至10℃来获得,这一观察结果可能与链转移的发生一致。对于所有聚合,系统的整体粘度保持较低,溶液易于流动,且易于用磁力搅拌棒搅拌(图1.3B)。作为对比,DMA在PB pH 8中的均相水性聚合(条件类似于细乳液的分散相),由于UHMWPDMA的高浓度而产生了高粘度溶液(图1.3C)。

[0168] 为了进一步了解这种多相聚合方法的可控性质,更详细地研究了由引发转移终止

剂1介导的聚合(图1.4)。对于完全转化时目标分子量为1,000,000Da的聚合反应,实验数均分子量随转化率而增加,在整个聚合过程中分散度保持合理($D < 1.4$) (图1.4A,B)。此外,线性伪一级动力学图表明,自由基浓度保持恒定,以实现高单体转化率(图1.4C)。DLS分析显示,粒径在聚合过程中没有明显变化(图1.4D),正如细乳液体系所预期的那样,尽管在较低的转化率下始终观察到粒径轻微(且可逆)增加。

[0169] 光引发剂聚合受可逆终止和退行性链转移的组合控制,^{31,48,49}并且当为给定的一组聚合条件选择引发转移终止剂时必须考虑。因此,我们探索了其他引发转移终止剂,以确定在反相细乳液条件下对聚合控制的影响(图5A、5B、S9-S13)。对于在水介质中有效引发和介导聚合的引发转移终止剂,其必须对水解稳定,并且具有足以有效分配到聚合位点(即,含水和单体的液滴)的水溶性。^{17,60,61}

[0170] 使用紫外-可见光谱监测引发转移终止剂1-4(图1.5A)的水解稳定性,因为三硫代碳酸酯的水解会对聚合控制产生有害影响。^{17,62,63}测定了PB中每种引发转移终止剂的紫外吸收光谱和摩尔消光系数。将引发转移终止剂1-4溶解在PB中,并通过紫外-可见光谱对其进行了18h的监测,在此期间引发转移终止剂1、2或4的紫外吸光度没有变化;然而,引发转移终止剂3的吸光度显示出轻微的下降,这可能是由水解引起的。^{62,63}通过紫外-可见(UV-vis)光谱监测了引发转移终止剂在水/环己烷混合物中的分配行为(图1.5C,1.5D)。在引入浓度与聚合条件相关的环己烷之前和之后,测量PB中引发转移终止剂1-4的UV吸光度。在没有紫外线照射(模拟引发前的聚合体系)的情况下,加入引发转移终止剂并与环己烷混合后,引发转移终止剂的紫外线吸光度没有明显变化。这些结果表明,引发转移终止剂在水相中分配良好(图1.5C)。当双相反应溶液接受紫外线照射(模拟起始时的聚合体系)时,所有引发转移终止剂在水相中的吸光度均下降,表明均裂键断裂后完整引发转移终止剂的损失或引发转移终止剂的硫代羰基硫基片段的浓度下降(图1.5D)。有趣的是,在紫外线照射下,引发转移终止剂2和3的吸光度强度下降幅度略小,这可能是由于它们含有羧酸盐的Z基团,这可能表明,在通过光解裂解C-S键后,带有极性取代基的以硫为中心的硫代羰基硫基更可能保留在水性聚合位点内。

[0171] 光引发剂聚合的速率主要取决于光引发剂中吸收光的硫代羰基硫基部分的性质,即三硫代碳酸酯(1-3)或黄原酸酯(4)(图1.5E)。水溶性三硫代碳酸酯1-3产生相似速率的聚合(图1.5E),并允许以受控的方式合成超高分子量聚合物(图1.4,1.5F),聚合物的数均分子量随单体转化率线性增加,并且通过SEC观察到的相对窄的分子量分布证明了这一点。引发转移终止剂3的R和Z基团上均含有羧基,可提高其在水相中的溶解度,从而实现了聚合控制和分子量在 10^6 Da范围内的最佳组合(表2)。引发转移终止剂3的硫代羰基硫Z基团在聚合位点的溶解度提高,这可能有助于限制光解产生的硫羰基硫基向有机相的损失。然而,当目标 M_n 值大于 2×10^6 Da时,聚合控制减弱。鉴于我们之前已观察到,当在均相水性介质中进行时,这类三硫代碳酸酯可为 M_n 接近 5×10^6 Da的PDMA提供通道,该观察结果可能再次表明,链转移至表面活性剂带来了问题,尽管在 10°C 的低温下进行聚合并未显著改善这种情况下的控制。

[0172] 引发转移终止剂4,一种亲水性黄原酸盐,未能实现受控聚合,表现为 M_n 不变,转化率增加(图1.5F)。黄原酸酯会发生快速的光激发和光解,之前的研究表明它们可以作为引发转移终止剂,以受控的方式有效地形成UHMW聚合物。³¹然而,黄原酸酯对PDMA的链转移常

数相对较低,这表明与使用三硫代碳酸酯引发DMA聚合相比,可逆终止在失活中起着更重要的作用。^{31,48}在细乳液条件下失去控制可能表明,引发转移终止剂4的硫代羰基硫基转移到有机相中可能会影响可逆终止的有效性。

[0173] 表2.使用引发转移终止剂3进行反相细乳液光聚合。

	目标 MW	Temp ^a	Conv. ^b	$M_{n,theo}^c$	$M_{n,exp}^d$	$\bar{D}^e$	$d_{z,after}^g(n$
	(Da)	(°C)	(%)	(Da)		$d_{z,prior}^f(nm)$	m) /PDI
[DMA] :					(Da)		
[引发转移							/PDI
终止剂]							
	1,000,000	30	93	918,000	1,030,000	1.23	130/0.10
	10,000 : 1						
	2,000,000	30	> 95	1,980,000	1,250,000	1.36	148/0.06
	20,000 : 1						
	5,000,000	30	> 95	4,960,000	1,550,000	1.35	125/0.16
	50,000 : 1						
	10,000,000	30	> 95	9,910,000	1,920,000	1.24	148/0.09
	100,000 : 1						
	1,000,000	10	> 95	992,000	1,290,000	1.32	152/0.10
	10,000 : 1						
	2,000,000	10	> 95	1,980,000	1,400,000	1.33	142/0.08
	20,000 : 1						
	5,000,000	10	> 95	4,960,000	1,720,000	1.22	146/0.11
	50,000 : 1						
	10,000,000	10	> 95	9,910,000	1,862,000	1.26	133/0.09
	100,000 : 1						

[0176] 所有聚合均持续12小时。^a聚合温度。^b通过¹H核磁共振光谱测定的单体转化率。^c理论数均分子量。^d由SEC测定的试验数均分子量。^e最终聚合物链分散性。^f聚合前反相细乳液粒子的流体动力学直径,由DLS测定。^g聚合后反相细乳液粒子的流体动力学直径,由DLS测定。

[0177] 聚合动力学证明,三硫代碳酸酯引发转移终止剂1和3介导的DMA反相细乳液聚合得到了很好的控制(图1.4,1.5),预计将产生具有高端基保真度的聚合物。为了验证反相细乳液条件下的链端保留,使用额外的DMA或4-丙烯酰吗啉(NMO)对用引发转移终止剂1和3制备的PDMA进行原位扩链,以合成目标分子量为1,000,000Da的第二个嵌段(图1.6)。这些嵌

段共聚以一锅法进行,其中当初始PDMA均聚物合成达到约85+%单体转化率时,向体系中加入第二单体的PB溶液。DLS测定表明,聚合物粒子随着溶剂和单体的加入而溶胀。在添加第二个嵌段期间,原始PDMA的SEC曲线清晰地转移至较高分子量,表明链端保留良好。

[0178] 最后,我们证明了光聚合的典型时间控制被赋予了这种反相细乳液聚合体系(图1.7)。只有当光源打开时,才会发生离子的光激发和自由基形成。对于在表1所述条件下由引发转移终止剂1介导的DMA聚合,当灯关闭时,观察到几乎没有单体转化,并且分子量仅随着辐照期间转化率的增加而增加(图1.7A,C)。在整个开-关光循环中,粒子大小恒定,表明聚合粒子在黑暗中保持稳定超过16小时(图1.7D)。

[0179] 结论

[0180] 我们设计的反相细乳液体系可作为通过光引发剂聚合合成控制良好的UHMW PDMA的模型。表面活性剂负载量、盐浓度和引发转移终止剂特性等反应参数的影响在控制液滴尺寸和加强分子量控制方面都起着重要作用。通过适当选择细乳液组分,可以在保持低粘度的溶液中快速合成分子量超过1,000,000Da的PDMA。UHMW聚合物保持了高度的链端保真度,通过原位扩链得到证明,无需中间纯化即可生成UHMW嵌段共聚物。总的来说,在细乳液体系中使用光引发剂聚合是具有可控分子量、链端保留和复杂构架的UHMW材料规模化生产的重要一步。我们实验室正在进行的工作重点是增加这种方法可获得的分子量范围。

[0181] 实施例1的参考文献

[0182] (1) Jasinski, F.; Zetterlund, P. B.; Braun, A. M.; Chemtob, A. Photopolymerization in Dispersed Systems. *Prog. Polym. Sci.* 2018, 84, 47-88. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2018.06.006>.

[0183] (2) Dinsmore, R. P. *Synthetic Rubber and Method of Making It*. US1732795A, October 22, 1929.

[0184] (3) Odian, G. *Emulsion Polymerization*. In *Principles of Polymerization*. McGraw-Hill, Inc. 1970; pp 279-300.

[0185] (4) Khan, M.; Guimarães, T. R.; Zhou, D.; Moad, G.; Perrier, S.; Zetterlund, P. B. Exploitation of Compartmentalization in RAFT Miniemulsion Polymerization to Increase the Degree of Livingness. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2019, 57, 1938-1946. <https://doi.org/10.1002/pola.29329>.

[0186] (5) Touve, M. A.; Figg, C. A.; Wright, D. B.; Park, C.; Cantlon, J.; Sumerlin, B. S.; Gianneschi, N. C. Polymerization-Induced Self-Assembly of Micelles Observed by Liquid Cell Transmission Electron Microscopy. *ACS Cent. Sci.* 2018, 4, 543-547. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.8b00148>.

[0187] (6) Figg, C. A.; Simula, A.; Gebre, K. A.; Tucker, B. S.; Haddleton, D. M.; Sumerlin, B. S. Polymerization-Induced Thermal Self-Assembly (PITSA). *Chem. Sci.* 2015, 6, 1230-1236. <https://doi.org/10.1039/C4SC03334E>.

[0188] (7) Tan, J.; Sun, H.; Yu, M.; Sumerlin, B. S.; Zhang, L. Photo-PISA: Shedding Light on Polymerization-Induced Self-Assembly. *ACS Macro Lett.* 2015, 4, 1249-1253. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.5b00748>.

[0189] (8) O' Bryan, C. S.; Kabb, C. P.; Sumerlin, B. S.; Angelini, T. E. Jammed

Polyelectrolyte Microgels for 3D Cell Culture Applications: Rheological Behavior with Added Salts. *ACS Appl. Bio Mater.* 2019, 2, 1509-1517. <https://doi.org/10.1021/acsabm.8b00784>.

[0190] (9) Zetterlund, P. B.; Kagawa, Y.; Okubo, M. Controlled/Living Radical Polymerization in Dispersed Systems. *Chem. Rev.* 2008, 108, 3747-3794. <https://doi.org/10.1021/cr800242x>.

[0191] (10) Turro, N. J.; Chow, M. -F.; Chung, C. -J.; Tung, C. -H. An Efficient, High Conversion Photoinduced Emulsion Polymerization. Magnetic Field Effects on Polymerization Efficiency and Polymer Molecular Weight. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7391-7393. <https://doi.org/10.1021/ja00544a053>.

[0192] (11) Bianchi, J. P.; Price, F. P.; Zimm, B. H. "Monodisperse" Polystyrene. *J. Polym. Sci.* 1957, 25, 27-38. <https://doi.org/10.1002/pol.1957.1202510803>.

[0193] (12) Tobita, H. Effect of Small Reaction Locus in Free-Radical Polymerization: Conventional and Reversible-Deactivation Radical Polymerization. *Polymers*. 2016. <https://doi.org/10.3390/polym8040155>.

[0194] (13) Khan, M.; **Guimarães**, T. R.; Choong, K.; Moad, G.; Perrier, S.; Zetterlund, P. B. RAFT Emulsion Polymerization for (Multi) Block Copolymer Synthesis: Overcoming the Constraints of Monomer Order. *Macromolecules* 2021, 54, 736-746. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c02415>.

[0195] (14) Richardson, R. A. E.; **Guimarães**, T. R.; Khan, M.; Moad, G.; Zetterlund, P. B.; Perrier, S. Low-Dispersity Polymers in Ab Initio Emulsion Polymerization: Improved MacroRAFT Agent Performance in Heterogeneous Media. *Macromolecules* 2020, 53, 7672-7683. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c01311>.

[0196] (15) Rho, J. Y.; Scheutz, G. M.; **Häkkinen**, S.; Garrison, J. B.; Song, Q.; Yang, J.; Richardson, R.; Perrier, S.; Sumerlin, B. S. In Situ Monitoring of PISA Morphologies. *Polym. Chem.* 2021, 12, 3947-3952. <https://doi.org/10.1039/D1PY00239B>.

[0197] (16) Scheutz, G. M.; Touve, M. A.; Carlini, A. S.; Garrison, J. B.; Gnanasekaran, K.; Sumerlin, B. S.; Gianneschi, N. C. Probing Thermoresponsive Polymerization-Induced Self-Assembly with Variable-Temperature Liquid-Cell Transmission Electron Microscopy. *Matter* 2021, 4, 722-736. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2020.11.017>.

[0198] (17) Qi, G.; Jones, C. W.; Schork, F. J. RAFT Inverse Miniemulsion Polymerization of Acrylamide. *Macromol. Rapid Commun.* 2007, 28, 1010-1016. <https://doi.org/10.1002/marc.200700026>.

[0199] (18) Ferguson, C. J.; Hughes, R. J.; Nguyen, D.; Pham, B. T. T.; Gilbert, R. G.; Serelis, A. K.; Such, C. H.; Hawket, B. S. Ab Initio Emulsion Polymerization by RAFT-Controlled Self-Assembly. *Macromolecules* 2005, 38, 2191-2204. <https://doi.org/>

10.1021/ma048787r.

[0200] (19) Ferguson, C.J.; Hughes, R.J.; Pham, B.T.T.; Hawket, B.S.; Gilbert, R.G.; Serelis, A.K.; Such, C.H. Effective Ab Initio Emulsion Polymerization under RAFT Control. *Macromolecules* 2002, 35, 9243-9245. <https://doi.org/10.1021/ma025626j>.

[0201] (20) Simms, R.W.; Cunningham, M.F. High Molecular Weight Poly (Butyl Methacrylate) by Reverse Atom Transfer Radical Polymerization in Miniemulsion Initiated by a Redox System. *Macromolecules* 2007, 40, 860-866. <https://doi.org/10.1021/ma061899t>.

[0202] (21) Asua, J.M. Miniemulsion Polymerization. *Progress in Polymer Science* (Oxford). Elsevier Ltd 2002, pp 1283-1346. [https://doi.org/10.1016/S0079-6700\(02\)00010-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6700(02)00010-2).

[0203] (22) Oh, J.K.; Tang, C.; Gao, H.; Tsarevsky, N.V.; Matyjaszewski, K. Inverse Miniemulsion ATRP: A New Method for Synthesis and Functionalization of Well-Defined Water-Soluble/Cross-Linked Polymeric Particles. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 5578-5584. <https://doi.org/10.1021/ja060586a>.

[0204] (23) Qi, G.; Eleazer, B.; W. Jones, C.; Joseph Schork, F. Mechanistic Aspects of Sterically Stabilized Controlled Radical Inverse Miniemulsion Polymerization. *Macromolecules* 2009, 42, 3906-3916. <https://doi.org/10.1021/ma802741u>.

[0205] (24) Zetterlund, P.B.; Okubo, M. Compartmentalization in Nitroxide-Mediated Radical Polymerization in Dispersed Systems. *Macromolecules* 2006, 39, 8959-8967. <https://doi.org/10.1021/ma060841b>.

[0206] (25) Tonnar, J.; Pouget, E.; Lacroix-Desmazes, P.; Boutevin, B. Synthesis of Poly (Vinyl Acetate) -Block-Poly (Dimethylsiloxane) -Block-Poly (Vinyl Acetate) Copolymers by Iodine Transfer Photopolymerization in Miniemulsion. *Macromol. Symp.* 2009, 281, 20-30. <https://doi.org/10.1002/masy.200950703>.

[0207] (26) Fan, W.; Tosaka, M.; Yamago, S.; Cunningham, M.F. Living Ab Initio Emulsion Polymerization of Methyl Methacrylate in Water Using a Water-Soluble Organotellurium Chain Transfer Agent under Thermal and Photochemical Conditions. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2018, 57, 962-966. <https://doi.org/10.1002/anie.201710754>.

[0208] (27) Detrembleur, C.; Debuigne, A.; Bryaskova, R.; Charleux, B.; Jérôme, R. Cobalt-Mediated Radical Polymerization of Vinyl Acetate in Miniemulsion: Very Fast Formation of Stable Poly (Vinyl Acetate) Latexes at Low Temperature. *Macromol. Rapid Commun.* 2006, 27, 37-41. <https://doi.org/10.1002/marc.200500645>.

[0209] (28) Truong, N.P.; Dussert, M.V.; Whittaker, M.R.; Quinn, J.F.; Davis, T.P. Rapid Synthesis of Ultrahigh Molecular Weight and Low Polydispersity Polystyrene

Diblock Copolymers by RAFT-Mediated Emulsion Polymerization. *Polym. Chem.* 2015, 6, 3865-3874. <https://doi.org/10.1039/C5PY00166H>.

[0210] (29) Li, S.; Han, G.; Zhang, W. Photoregulated Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Polymerization. *Polym. Chem.* 2020, 11, 1830-1844. <https://doi.org/10.1039/D0PY00054J>.

[0211] (30) Nicholas Carmean, R.; B. Sims, M.; Adrian Figg, C.; J. Hurst, P.; P. Patterson, J.; S. Sumerlin, B. Ultrahigh Molecular Weight Hydrophobic Acrylic and Styrenic Polymers through Organic-Phase Photoiniferter-Mediated Polymerization. *ACS Macro Lett.* 2020, 9, 613-618. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.0c00203>.

[0212] (31) Carmean, R. N.; Becker, T. E.; Sims, M. B.; Sumerlin, B. S. Ultra-High Molecular Weights via Aqueous Reversible-Deactivation Radical Polymerization. *Chem* 2017, 2, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2016.12.007>.

[0213] (32) Percec, V.; Guliashvili, T.; Ladislaw, J. S.; Wistrand, A.; Stjerndahl, A.; Sienkowska, M. J.; Monteiro, M. J.; Sahoo, S. Ultrafast Synthesis of Ultrahigh Molar Mass Polymers by Metal-Catalyzed Living Radical Polymerization of Acrylates, Methacrylates, and Vinyl Chloride Mediated by SET at 25°C. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 14156-14165. <https://doi.org/10.1021/ja065484z>.

[0214] (33) Nicolaÿ, R.; Kwak, Y.; Matyjaszewski, K. A Green Route to Well-Defined High-Molecular-Weight (Co) Polymers Using ARGET ATRP with Alkyl Pseudohalides and Copper Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2010, 49, 541-544. <https://doi.org/10.1002/anie.200905340>.

[0215] (34) Read, E.; Guinaudeau, A.; James Wilson, D.; Cadix, A.; Violleau, F.; Destarac, M. Low Temperature RAFT/MADIX Gel Polymerisation: Access to Controlled Ultra-High Molar Mass Polyacrylamides. *Polym. Chem.* 2014, 5, 2202-2207. <https://doi.org/10.1039/C3PY01750H>.

[0216] (35) Hayashi, M.; Noro, A.; Matsushita, Y. Highly Extensible Supramolecular Elastomers with Large Stress Generation Capability Originating from Multiple Hydrogen Bonds on the Long Soft Network Strands. *Macromol. Rapid Commun.* 2016, 37, 678-684. <https://doi.org/10.1002/marc.201500663>.

[0217] (36) Liu, Z.; Lv, Y.; An, Z. Enzymatic Cascade Catalysis for the Synthesis of Multiblock and Ultrahigh-Molecular-Weight Polymers with Oxygen Tolerance. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2017, 56, 13852-13856. <https://doi.org/10.1002/anie.201707993>.

[0218] (37) An, Z. 100th Anniversary of Macromolecular Science Viewpoint: Achieving Ultrahigh Molecular Weights with Reversible Deactivation Radical Polymerization. *ACS Macro Lett.* 2020, 9, 350-357. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.0c00043>.

- [0219] (38) Rzayev, J.; Penelle, J. HP-RAFT: A Free-Radical Polymerization Technique for Obtaining Living Polymers of Ultrahigh Molecular Weights. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2004, 43, 1691-1694. <https://doi.org/10.1002/anie.200353025>.
- [0220] (39) Otsu, T.; Yoshida, M. Role of Initiator-Transfer Agent-Terminator (Iniferter) in Radical Polymerizations: Polymer Design by Organic Disulfides as Iniferters. *Die Makromol. Chemie, Rapid Commun.* 1982, 3, 127-132. <https://doi.org/10.1002/marc.1982.030030208>.
- [0221] (40) Otsu, T. Iniferter Concept and Living Radical Polymerization. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2000, 38, 2121-2136. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0518\(20000615\)38:12<2121::AID-POLA10>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0518(20000615)38:12<2121::AID-POLA10>3.0.CO;2-X).
- [0222] (41) Thum, M. D.; Wolf, S.; Falvey, D. E. State-Dependent Photochemical and Photophysical Behavior of Dithiolate Ester and Trithiocarbonate Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization Agents. *J. Phys. Chem. A* 2020, 124, 4211-4222. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.0c02678>.
- [0223] (42) McKenzie, T. G.; Fu, Q.; Wong, E. H. H.; Dunstan, D. E.; Qiao, G. G. Visible Light Mediated Controlled Radical Polymerization in the Absence of Exogenous Radical Sources or Catalysts. *Macromolecules* 2015, 48, 3864-3872. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.5b00965>.
- [0224] (43) Otsu, T.; Matsunaga, T.; Kuriyama, A.; Yoshioka, M. Living Radical Polymerization through the Use of Iniferters: Controlled Synthesis of Polymers. *Eur. Polym. J.* 1989, 25, 643-650. [https://doi.org/10.1016/0014-3057\(89\)90023-2](https://doi.org/10.1016/0014-3057(89)90023-2).
- [0225] (44) You, Y.-Z.; Hong, C.-Y.; Bai, R.-K.; Pan, C.-Y.; Wang, J. Photo-Initiated Living Free Radical Polymerization in the Presence of Dibenzyl Trithiocarbonate. *Macromol. Chem. Phys.* 2002, 203, 477-483. [https://doi.org/10.1002/1521-3935\(20020201\)203:3<477::AID-MACP477>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1521-3935(20020201)203:3<477::AID-MACP477>3.0.CO;2-M).
- [0226] (45) Xu, J.; Shanmugam, S.; Corrigan, N. A.; Boyer, C. Catalyst-Free Visible Light-Induced RAFT Photopolymerization. In *Controlled Radical Polymerization: Mechanisms*; ACS Symposium Series; American Chemical Society, 2015; Vol. 1187, pp 13-247. <https://doi.org/doi:10.1021/bk-2015-1187.ch013>.
- [0227] (46) Liu, Y.; F. Santa Chalarca, C.; Nicholas Carmean, R.; A. Olson, R.; Madinya, J.; S. Sumerlin, B.; E. Sing, C.; Emrick, T.; L. Perry, S. Effect of Polymer Chemistry on the Linear Viscoelasticity of Complex Coacervates. *Macromolecules* 2020, 7851-7864. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c00758>.
- [0228] (47) Carmean, R. N.; Figg, C. A.; Scheutz, G. M.; Kubo, T.; Sumerlin, B. S. Catalyst-Free Photoinduced End-Group Removal of Thiocarbonylthio Functionality. *ACS Macro Lett.* 2017, 6, 185-189. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.7b00038>.

- [0229] (48) Easterling, C.P.; Xia, Y.; Zhao, J.; Fanucci, G.E.; Sumerlin, B.S. Block Copolymer Sequence Inversion through Photoiniferter Polymerization. *ACS Macro Lett.* 2019, 8, 1461-1466. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.9b00716>.
- [0230] (49) Quinn, J.F.; Barner, L.; Barner-Kowollik, C.; Rizzardo, E.; Davis, T.P. Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization Initiated with Ultraviolet Radiation. *Macromolecules* 2002, 35, 7620-7627. <https://doi.org/10.1021/ma0204296>.
- [0231] (50) Storey, R.F. Fundamental Aspects of Living Polymerization. In *Fundamentals of Controlled/Living Radical Polymerization*; The Royal Society of Chemistry, 2013; pp 60-77. <https://doi.org/10.1039/9781849737425-00060>.
- [0232] (51) Matyjaszewski, K. Ranking Living Systems. *Macromolecules* 1993, 26, 1787-1788. <https://doi.org/10.1021/ma00059a048>.
- [0233] (52) Shim, S.E.; Shin, Y.; Jun, J.W.; Lee, K.; Jung, H.; Choe, S. Living-Free-Radical Emulsion Photopolymerization of Methyl Methacrylate by a Surface Active Iniferter (Suriniferter). *Macromolecules* 2003, 36, 7994-8000. <https://doi.org/10.1021/ma034331i>.
- [0234] (53) Zhao, M.; Zhang, H.; Ma, F.; Zhang, Y.; Guo, X.; Zhang, H. Efficient Synthesis of Monodisperse, Highly Crosslinked, and "Living" Functional Polymer Microspheres by the Ambient Temperature Iniferter-Induced "Living" Radical Precipitation Polymerization. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2013, 51, 1983-1998. <https://doi.org/10.1002/pola.26579>.
- [0235] (54) Li, J.; Zu, B.; Zhang, Y.; Guo, X.; Zhang, H. One-Pot Synthesis of Surface-Functionalized Molecularly Imprinted Polymer Microspheres by Iniferter-Induced "Living" Radical Precipitation Polymerization. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 2010, 48, 3217-3228. <https://doi.org/10.1002/pola.24057>.
- [0236] (55) Kwak, J.; Lacroix-Desmazes, P.; Robin, J.J.; Boutevin, B.; Torres, N. Synthesis of Mono Functional Carboxylic Acid Poly (Methyl Methacrylate) in Aqueous Medium Using Sur-Iniferter. Application to the Synthesis of Graft Copolymers Polyethylene-g-Poly (Methyl Methacrylate) and the Compatibilization of LDPE/PVDF Blends. *Polymer*. 2003, 44, 5119-5130. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(03\)00525-1](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(03)00525-1).
- [0237] (56) Mapas, J.K.D.; Thomay, T.; Cartwright, A.N.; Ilavsky, J.; Rzaev, J. Ultrahigh Molecular Weight Linear Block Copolymers: Rapid Access by Reversible-Deactivation Radical Polymerization and Self-Assembly into Large Domain Nanostructures. *Macromolecules* 2016, 49, 3733-3738. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.6b00863>.
- [0238] (57) Dao, V.H.; Cameron, N.R.; Saito, K. Synthesis of UHMW Star-Shaped AB Block Copolymers and Their Flocculation Efficiency in High-Ionic-Strength Environments. *Macromolecules* 2019, 52, 7613-7624. <https://doi.org/10.1021/>

acs.macromol.9b01290.

[0239] (58) Plucinski, A.; Pavlovic, M.; Schmidt, B. V. K. J. All-Aqueous Multi-Phase Systems and Emulsions Formed via Low-Concentration Ultra-High-Molar Mass Polyacrylamides. *Macromolecules* 2021, 54, 5366-5375. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.1c00400>.

[0240] (59) Sun, J. Z.; Erickson, M. C. E.; Parr, J. W. Refractive Index Matching and Clear Emulsions. *J. Cosmet. Sci.* 2005, 56, 253-265.

[0241] (60) Jung, K.; Boyer, C.; Zetterlund, P. B. RAFT Iniferter Polymerization in Miniemulsion Using Visible Light. *Polym. Chem.* 2017, 8, 3965-3970. <https://doi.org/10.1039/C7PY00939A>.

[0242] (61) **Guimarães, T. R.**; Bong, Y. L.; Thompson, S. W.; Moad, G.; Perrier, S.; Zetterlund, P. B. Polymerization-Induced Self-Assembly via RAFT in Emulsion: Effect of Z-Group on the Nucleation Step. *Polym. Chem.* 2021, 12, 122-133. <https://doi.org/10.1039/D0PY01311K>.

[0243] (62) B. Thomas, D.; J. Convertine, A.; D. Hester, R.; B. Lowe, A.; L. McCormick, C. Hydrolytic Susceptibility of Dithioester Chain Transfer Agents and Implications in Aqueous RAFT Polymerizations. *Macromolecules* 2004, 37, 1735-1741. <https://doi.org/10.1021/ma035572t>.

[0244] (63) V. Fuchs, A.; J. Thurecht, K. Stability of Trithiocarbonate RAFT Agents Containing Both a Cyano and a Carboxylic Acid Functional Group. *ACS Macro Lett.* 2017, 6, 287-291. <https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.7b00100>.

[0245] 实施例2

[0246] 本实施例描述了通过管式反应器中的连续流动成功地控制合成了超过 10^6 g/mol的超高分子量 (UHMW) 聚合物。在高转化率下, 均相UHMW间歇聚合表现出高粘度, 这给连续流反应器带来了挑战。然而, 在多相反相细乳液 (IME) 条件下, 可在分散相中获得UHMW聚合物, 而多相溶液的粘度保持与连续相的粘度大致相同。在本文中, 我们讨论了流动中进行的UHMW IME聚合的动力学, 并探索了用这种方法可获得的分子量范围。此外, 我们发现, 与间歇溶液聚合和IME聚合相比, 在流动中进行的UHMW IME聚合显示出速率的显著提高, 同时仍显示出优异的控制性。

[0247] 引言

[0248] 自可逆失活自由基聚合 (RDRP) 被发现以来的几十年间, 它就被用来获得可应用于生物医学、能源和信息学的聚合物。¹⁻⁸精确调节大分子性质 (如分子量、结构、功能性) 的能力使得用于合成先进材料的RDRP在大范围尺寸级别得以部署。⁹⁻¹⁶尽管预定分子量是原子转移自由基聚合 (ATRP)、氮氧化物介导的聚合 (NMP) 和可逆加成-断裂链转移 (RAFT) 聚合等RDRP方法的决定性特征, 但目标分子量超过 10^6 g/mol时具有挑战性, 通常需要特殊的反应条件, 如高压。¹⁷⁻²⁵然而, RDRP最近的研究为利用温和条件控制超高链长的聚合物材料开辟了一条新的合成途径。²⁶我们最近证明, 在水中存在具有高传播速率常数 (k_p) 的乙烯基单体的情况下, 对硫代羰基硫化物进行长波紫外线 (UV) 照射可产生具有可预测分子量的超高分子量 (UHMW) 聚合物。²⁷在光引发剂聚合中,²⁸硫代羰基硫化物作为光引发剂、链转移剂和

链终止剂。重要的是,该方法不需要RAFT聚合中使用的外源自由基引发剂。外源自由基引发剂的缺乏对于获得UHMW至关重要,因为通过RAFT中的双分子偶联,低分子量自由基的恒定背景生成限制了链长。自从这份初始报告描述了对UHMW体系的受控获得以来,这种方法已经扩展到包括 k_p 较低的单体,实现了更复杂的结构,并利用了较低能量的光源。^{13,29,30}

[0249] 利用光引发和介导外部聚合的能力是通过光引发剂合成UHMW聚合物的核心。虽然光是一种容易获得且廉价的外部刺激,可对化学过程进行时空控制,但将光化学间歇反应扩大到实验室规模之外往往会带来重大问题。³¹根据比尔-兰伯特定律,随着反应器尺寸的增加,间歇式反应器会受到光衰减的影响。³²因此,连续流反应器已被广泛研究,作为使用各种RDRP方法扩大受控光聚合的方法。³³⁻⁴²除了更有效的光穿透之外,管式反应器中更高的表面积与体积比还提供了优于间歇反应器的其他益处,例如均匀的热传递和光化学过程的速率增强。⁴³虽然通过光引发剂聚合合成UHMW聚合物可从平移至管式反应器中受益,但这些聚合在高转化率下达到凝胶状粘度,对连续流动构成挑战。⁴⁴Wang和他的同事们通过将水性聚合液滴分散在正辛烷中克服了这些高粘度问题,从而可以获得分子量超过 10^6 g/mol的聚丙烯酰胺而不会发生堵塞。⁴⁵然而,在该系统中没有使用RDRP方法,限制了获得更先进的聚合物结构。Chen和他的同事利用类似的无表面活性剂的液滴流动方法,通过受控的光RDRP机制来聚合各种中等分子量的丙烯酸酯(约 10^4 g/mol)。⁴⁶此外,虽然这两种方法都成功降低了浓溶液聚合过程中达到的高粘度,但需要特殊的反应器设计来实现液滴流动条件。

[0250] 降低聚合粘度的一种方法是多相聚合,其中聚合位点在不混溶的连续相中分散成液滴。我们最近报道了一种反相细乳液(IME)间歇系统,该系统能够使用光引发剂聚合合成控制良好的UHMW聚合物。对乳液变量(如表面活性剂负载量和稳定剂浓度)的适当选择进行了优化,以产生直径约为130nm的均匀分散粒子。⁴⁷由各种硫代羰基硫基光引发剂化合物介导的N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)聚合以受控方式达到超过 10^6 的分子量。重要的是,这种UHMW IME聚合的宏观粘度大致等于环己烷连续相的粘度,并随着聚合的进行保持不变。相比之下,由于超高链长聚合物的缠结,UHMW溶液聚合的粘度在聚合过程中增加了四个数量级,使得向连续流动反应器的转化具有挑战性。⁴⁴我们假设,分散的IME UHMW聚合将提供一条在连续流中合成良好控制的UHMW聚合物的途径。

[0251] 在本文中,我们描述了在IME条件下,利用各种丙烯酰胺基单体和水溶性三硫代碳酸酯引发转移终止剂,通过连续流工艺控制UHMW聚合物的合成。由于管式反应器几何形状提供的高表面积与体积比,超高分子量可以在不到1小时的时间内实现,从而可以快速合成一系列分子量(约 10^4 - 10^6)。此外,转换为连续流有助于提高由光引发剂合成的UHMW聚合物的可扩展性和工业实用性,这可能有助于其在光子材料、涂料或絮凝剂等领域的应用。⁴⁸⁻⁴⁹

[0252] 结果与讨论

[0253] 我们最初研究了在管式流动反应器中合成UHMW N,N-二甲基丙烯酰胺(DMA)。将含氟聚合物管缠绕在铝圆筒上,并置于内衬365nm紫外线发光二极管($1\text{mW}/\text{cm}^2$)的铝桶中。在加入Span-60和环己烷之前,通过混合DMA、2-(2-羧乙基硫代羰基硫基硫代)丙酸(PI 1)、水、氯化钠和N,N-二甲基甲酰胺(DMF)制备乳液(图2.1A)。将所得乳液进行超声处理,脱气,抽入注射器,并通过注射泵连接至流动反应器。暴露于紫外线辐射的总时间为1h,单体与光引发剂的比例为10,000:1。所得聚合物达到接近定量转化,凝胶渗透色谱(GPC)表征显示与理论分子量($M_{n,\text{理论}}:1.0\times 10^6$ g/mol, $M_{n,\text{GPC}}:1.10\times 10^6$ g/mol)一致。用相同的单体/引发转移

终止剂比在玻璃瓶中进行类似的间歇聚合1小时。在相同单体浓度下,间歇反应在相同时间内仅达到约50%的转化率($M_{n,理论值}:5.0 \times 10^5 \text{ g/mol}$, $M_{n,GPC}:4.9 \times 10^5 \text{ g/mol}$) (图2.1B)。聚合速率的增加在伪一级速率图中有所体现,其中流动聚合的表观传播速率常数($k_{p,app}$)相对于bath聚合而言有所增加(图2.1C)。Junkers及其同事先前报道了在连续流中,与间歇过程相比,类似的速率增加,这可归因于管式反应器中表面积与体积比的增加。⁴³这种提高的聚合速率表明,该方法在以快速方式合成具有各种功能性和分子量的聚合物文库方面显示出前景。

[0254] 为了确保在聚合速率增加的情况下仍能保持聚合控制,我们研究了以流动中的UHMW为目标的IME聚合动力学。以与先前流动实验相同的方式制备的乳液在相同的聚合条件;但是,将反应器的管分成四等份,以允许每15分钟保留时间收集聚合等分试样。线性伪一级动力学表明,聚合过程中自由基浓度保持不变(图2.2A)。重要的是,这表明PI均裂的以硫为中心的自由基产物在聚合过程中不会离开水滴,这将被视为与线性行为的负偏离。此外,尽管乳液溶液的光学透明度在聚合过程中发生了变化,但是在整个聚合过程中,仍保持了足够的光强度来介导PI的一致均裂。前期研究发现,在层流状态下进行聚合可以提高连续获得的聚合物样品的分散性。⁵⁰此外,细乳液液滴沿含氟聚合物管壁的滑动和扩散已被证明会加剧这一问题。⁵¹然而,在我们的系统中,在流动聚合过程中,通过GPC获得的分子量与通过单体转化率计算的理论分子量相当吻合(图2.3)。最终聚合物的分散度保持低于1.3,这与间歇进行的聚合相当,表明该反应器的流体动力学适用于获得UHMW状态下的低分散度聚合物样品。

[0255] 分散粒度和稳定性是IME聚合的关键参数。将乳液置于高剪切条件下(如超声处理),形成直径约为50-500nm的细乳液粒子。⁴⁴在超声处理后但在聚合前,这些粒子会经历奥斯特瓦尔德熟化和聚结等有害过程,从而增加粒子大小和分散性。⁵²为了确定与间歇反应相比,管式流动条件是否会加速细乳液粒子的任何不利过程,我们通过使用动态光散射法(DLS法)评估粒子大小随时间的变化,在与IME聚合相关的时标上研究了间歇和流动中的粒子稳定性。首先,对乳液混合物进行超声处理,并立即通过DLS法测量粒子大小(图2.4)。然后将溶液转移至两个密封小瓶(分别用磁性搅拌棒和静态搅拌器搅拌)中,并移入置于注射泵中的注射器中。流动条件与之前聚合过程中使用的条件相似(1小时保留时间),1小时后从间歇条件中取出等分试样。在这两种情况下,均不对溶液进行紫外线照射,以防止聚合过程中获得的任何粒子稳定。一小时后,粒子的DLS分析显示,由于乳液的成熟,粒子的平均大小略有增加,但在两种情况下,间歇和流动相当,表明间歇和流动的液滴行为没有显著差异。此外,我们试图确保注射器中的预聚合乳液足够稳定,因为乳液体系在注射到反应器之前的变化可能会影响在多次保留时间之后获得的聚合物的分子量分布。在紫外线照射下,在流动状态下进行聚合,并通过DLS法在不同的保留时间下分析所得聚合物液滴。令人满意的是,在两次和四次完全保留时间(1小时保留时间,2小时和4小时采集的样本)后获得的样本与预聚合乳液的粒子大小分布和分散性几乎相同。这些结果表明,细乳液粒子的失稳时间比该反应的保留时间长得多。因此,对于这种规模的UHMW IME工艺,超声处理产生了足够稳定的粒子,以获得流动中控制良好的UHMW聚合物分布。

[0256] 表1.反相细乳液条件下光引发剂聚合制备超高分子量聚合物

条目	聚合物	CTA	$M_{n, GPC}$ (g/mol)	$M_{n, 理论值}$ (g/mol)	$\bar{D}$
1	PDMA	PI 1	950,000	910,000	1.28
2	PDMA	PI 2	1,120,000	1,000,000	1.34
3	PDMA	PI 1	1,530,000	2,000,000	1.23
4	PDMA	PI 1	1,720,000	5,000,000	1.40
[0257] 5	PDMA	PI 1	2,010,000	10,000,000	1.31
6	PDMA	PI 1	507,000	500,000	1.28
7	PDMA	PI 1	86,100	91,000	1.24
8	PNAM	PI 2	548,000	560,000	1.34
9	PNAM	PI 2	1,110,000	1,000,000	1.16

[0258] 随着这种以连续方式合成UHMW聚合物的成功方法的建立,我们开始探索分子量、光引发剂和单体选择的可及范围(表1)。虽然可以以可重复的方式达到约 10^6 g/mol的目标分子量,但获得超过 1.5×10^6 g/mol的分子量仍具有挑战性。例如,尽管单体完全转化,但以 2.0×10^6 的分子量为目标仍得到 1.53×10^6 g/mol的聚合物样品。这种限制也记录在间歇反应中,并归因于链转移事件。⁴⁷尽管如此,只要改变单体与引发转移终止剂的比例,就可以在连续流中合成各种分子量。在这种情况下,单体的量保持不变,以确保类似的分散粒子体积,并且仅改变了催化剂的负载量。三硫代碳酸酯的特性各不相同,并且还使用2-(乙基硫代羰基硫基硫代)丙酸(PI 2)获得了UHMWPDMA,这表明该方法可用于各种水溶性光引发剂。最后,单体范围扩大到包括4-丙烯酰吗啉(NAM),其结果与DMA的UHMW IME聚合相当。我们预计该方法适用于大多数可通过光引发剂聚合的水溶性高 k_p 乙烯基单体。

[0259] 值得注意的是,UHMW溶液聚合的一锅法扩链具有挑战性,因为高粘度会限制其他单体均匀扩散到大分子引发剂溶液中。然而,UHMW IME聚合允许简单的扩链,因为加入的水溶性单体优先分配到聚合物液滴中,随后可以掺入嵌段共聚物中。⁴⁷与光引发剂聚合相结合,IME聚合的这一特性可以容易地获得UHMW嵌段共聚物。我们利用这种方法评估了在流动中进行的IME条件下的链端保留率。PDMA是在流动中合成并收集在小瓶。向该乳液中加入磷酸盐缓冲液中的DMA,并使聚合物液滴溶胀。在间歇条件下链延伸时,流动中合成的PDMA聚合物的GPC曲线明显转变为较低的保留时间,表明流动中合成的聚合物保持了良好的链端保真度。虽然这种半间歇工艺可以允许在流动中快速合成大分子引发剂库并随后在间歇中进行扩链,但是通过流动中的IME合成嵌段共聚物的完全连续的工艺仍然具有挑战性,因为市售的在线静态混合器不能提供足够的混合时间使额外的单体分配成聚合物液滴,从而导

致反应器管道内的宏观相分离。我们设想,这些挑战可以通过更复杂的反应器设计来克服,从而允许流动合成多嵌段共聚物。

[0260] 总之,本文描述的方法提供了以连续方式合成UHMW聚合物的途径。由于管式反应器中的光穿透效率更高,我们已经证明,分子量超过 10^6 g/mol的受控聚合物,在保持聚合控制和链端保真度的同时,在流动中比在间歇中更快地达到。DLS实验证实,在实验室规模合成UHMW聚合物的时间尺度上,IME粒子大小在流动中是稳定的。总体而言,这种在连续流中合成UHMW聚合物的方法提供了一种途径,通过构建更复杂的管式反应器几何形状,更容易获得更广泛的UHMW聚合物(例如,不同的功能性、官能团密度或分子量分布形状)。我们预计,受控UHMW聚合物的连续合成不仅将加快UHMW材料在生物材料或光子聚合物材料等领域的应用研究,还将有助于工业相关UHMW聚合物材料的最终推广。

[0261] 实施例2的参考文献:

[0262] (1) Zhou, L.; Triozzi, A.; Figueiredo, M.; Emrick, T. Fluorinated Polymer Zwitterions: Choline Phosphates and Phosphorylcholines. *ACS Macro Lett.* 2021, 10, 1204-1209.

[0263] (2) Hill, M. R.; Carmean, R. N.; Sumerlin, B. S. Expanding the Scope of RAFT Polymerization: Recent Advances and New Horizons. *Macromolecules* 2015, 48, 5459-5469.

[0264] (3) Matyjaszewski, K.; Spanswick, J. Controlled/Living Radical Polymerization. *Mater. Today* 2005, 8, 26-33.

[0265] (4) Oliver, S.; Zhao, L.; Gormley, A. J.; Chapman, R.; Boyer, C. Living in the Fast Lane - High Throughput Controlled/Living Radical Polymerization. *Macromolecules* 2019, 52, 3-23.

[0266] (5) Kowalewski, T.; Tsarevsky, N. V.; Matyjaszewski, K. Nanostructured Carbon Arrays from Block Copolymers of Polyacrylonitrile. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10632-10633.

[0267] (6) Torres, R. M.; Sun, M.; Yuan, R.; Abdelrahman, M.; Guo, Z.; Kowalewski, T.; Matyjaszewski, K.; Leduc, P. R.; Litster, S. Fe-Doped Copolymer-Templated Nitrogen-Rich Carbon as a PGM-Free Fuel Cell Catalyst. *ACS Appl. Energy Mater.* 2021, 2021, 9653-9663.

[0268] (7) Korpusik, A. B.; Tan, Y.; Garrison, J. B.; Tan, W.; Sumerlin, B. S. Aptamer-Conjugated Micelles for Targeted Photodynamic Therapy Via Photoinitiated Polymerization-Induced Self-Assembly. *Macromolecules* 2021, 54, 7354-7363.

[0269] (8) Siegwart, D. J.; Oh, J. K.; Matyjaszewski, K. ATRP in the Design of Functional Materials for Biomedical Applications. *Prog. Polym. Sci.* 2012, 37, 18.

[0270] (9) Sumerlin, B. S.; Neugebauer, D.; Matyjaszewski, K. Initiation Efficiency in the Synthesis of Molecular Brushes by Grafting from via Atom Transfer Radical Polymerization. *Macromolecules* 2005, 38, 702-708.

[0271] (10) Allison-Logan, S.; Karimi, F.; Sun, Y.; McKenzie, T. G.; Nothling, M. D.; Bryant, G.; Qiao, G. G. Highly Living Stars via Core-First Photo-RAFT

Polymerization:Exploitation for Ultra-High Molecular Weight Star Synthesis.ACS Macro Lett.2019,8,1291-1295.

[0272] (11) Wenn, B.; Martens, A.C.; Chuang, Y.M.; Gruber, J.; Junkers, T. Efficient Multiblock Star Polymer Synthesis from Photo-Induced Copper-Mediated Polymerization with up to 21 Arms. Polym. Chem. 2016, 7, 2720-2727.

[0273] (12) Gao, H.; Matyjaszewski, K. Synthesis of Star Polymers by a New “Core-First” Method: Sequential Polymerization of Cross-Linker and Monomer. Macromolecules 2008, 41, 1118-1125.

[0274] (13) Allison-Logan, S.; Karimi, F.; Sun, Y.; McKenzie, T.G.; Nothling, M.D.; Bryant, G.; Qiao, G.G. Highly Living Stars via Core-First Photo-RAFT Polymerization: Exploitation for Ultra-High Molecular Weight Star Synthesis. ACS Macro Lett. 2019, 8, 1291-1295.

[0275] (14) Garrison, J.B.; Hughes, R.W.; Young, J.B.; Sumerlin, B.S. Photoinduced SET to Access Olefin-Acrylate Copolymers. Polym. Chem. 2022, 13, 982-988.

[0276] (15) Garrison, J.B.; Hughes, R.W.; Sumerlin, B.S. Backbone Degradation of Polymethacrylates via Metal-Free Ambient-Temperature Photoinduced Single-Electron Transfer. ACS Macro Lett. 2022, 441-446.

[0277] (16) Gody, G.; Maschmeyer, T.; Zetterlund, P.B.; Perrier, S. Exploitation of the Degenerative Transfer Mechanism in RAFT Polymerization for Synthesis of Polymer of High Livingness at Full Monomer Conversion. Macromolecules 2014, 47, 639-649.

[0278] (17) Truong, N.P.; Dussert, M.V.; Whittaker, M.R.; Quinn, J.F.; Davis, T.P. Rapid Synthesis of Ultrahigh Molecular Weight and Low Polydispersity Polystyrene Diblock Copolymers by RAFT-Mediated Emulsion Polymerization. Polym. Chem. 2015, 6, 3865-3874.

[0279] (18) Xu, J.; Jung, K.; Atme, A.; Shanmugam, S.; Boyer, C. A Robust and Versatile Photoinduced Living Polymerization of Conjugated and Unconjugated Monomers and Its Oxygen Tolerance. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 5508-5519.

[0280] (19) Rzaev, J.; Penelle, J. HP-RAFT: A Free-Radical Polymerization Technique for Obtaining Living Polymers of Ultrahigh Molecular Weights. Angew. Chemie Int. Ed. 2004, 43, 1691-1694.

[0281] (20) Read, E.; Guinaudeau, A.; Wilson, D.J.; Cadix, A.; Violleau, F.; Destarac, M. Low Temperature RAFT/MADIX Gel Polymerisation: Access to Controlled Ultra-High Molar Mass Polyacrylamides. Polym. Chem. 2014, 5, 2202-2207.

[0282] (21) Simms, R.W.; Cunningham, M.F. High Molecular Weight Poly(Butyl Methacrylate) by Reverse Atom Transfer Radical Polymerization in Miniemulsion Initiated by a Redox System. Macromolecules 2007, 40, 860-866.

[0283] (22) Percec, V.; Guliashvili, T.; Ladislaw, J.S.; Wistrand, A.; Stjerndahl, A.; Sienkowska, M.J.; Monteiro, M.J.; Sahoo, S. Ultrafast Synthesis of Ultrahigh Molar

Mass Polymers by Metal-Catalyzed Living Radical Polymerization of Acrylates, Methacrylates, and Vinyl Chloride Mediated by SET at 25°C. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 14156-14165.

[0284] (23) Huang, Z.; Chen, J.; Zhang, L.; Cheng, Z.; Zhu, X. ICARATRP of Acrylonitrile under Ambient and High Pressure. *Polym.* 2016, Vol. 8, Page 592016, 8, 59.

[0285] (24) Mao, B. W.; Gan, L. H.; Gan, Y. Y. Ultra High Molar Mass Poly[2-(Dimethylamino) Ethyl Methacrylate] via Atom Transfer Radical Polymerization. *Polymer (Guildf)*. 2006, 47, 3017-3020.

[0286] (25) Mueller, L.; Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K.; Pietrasik, J.; Kwiatkowski, P.; Chaladaj, W.; Jurczak, J. Synthesis of High Molecular Weight Polystyrene Using AGETATRP under High Pressure. *Eur. Polym. J.* 2011, 47, 730-734.

[0287] (26) An, Z. 100th Anniversary of Macromolecular Science Viewpoint: Achieving Ultrahigh Molecular Weights with Reversible Deactivation Radical Polymerization. *ACS Macro Lett.* 2020, 9, 350-357.

[0288] (27) Carmean, R. N.; Becker, T. E.; Sims, M. B.; Sumerlin, B. S. Ultra-High Molecular Weights via Aqueous Reversible-Deactivation Radical Polymerization. *Chem* 2017.

[0289] (28) Hartlieb, M. Photo-Iniferter RAFT Polymerization. *Macromol. Rapid Commun.* 2022, 43, 2100514.

[0290] (29) Carmean, R. N.; Sims, M. B.; Figg, C. A.; Hurst, P. J.; Patterson, J. P.; Sumerlin, B. S. Ultrahigh Molecular Weight Hydrophobic Acrylic and Styrenic Polymers through Organic-Phase Photoiniferter-Mediated Polymerization. *ACS Macro Lett.* 2020, 9, 613-618.

[0291] (30) Lewis, R. W.; Evans, R. A.; Malic, N.; Saito, K.; Cameron, N. R. Ultra-Fast Aqueous Polymerisation of Acrylamides by High Power Visible Light Direct Photoactivation RAFT Polymerisation. *Polym. Chem.* 2017, 9, 60-68.

[0292] (31) Junkers, T. Precision Polymer Design in Microstructured Flow Reactors: Improved Control and First Upscale at Once. *Macromol. Chem. Phys.* 2017, 218, 1600421.

[0293] (32) Harper, K. C.; Moschetta, E. G.; Bordawekar, S. V.; Wittenberger, S. J. A Laser Driven Flow Chemistry Platform for Scaling Photochemical Reactions with Visible Light. 2019.

[0294] (33) Pan, X.; Tasdelen, M. A.; Laun, J.; Junkers, T.; Yagci, Y.; Matyjaszewski, K. Photomediated Controlled Radical Polymerization. *Prog. Polym. Sci.* 2016, 62, 73-125.

[0295] (34) Corrigan, N.; Rosli, D.; Jones, J. W. J.; Xu, J.; Boyer, C. Oxygen Tolerance in Living Radical Polymerization: Investigation of Mechanism and Implementation in Continuous Flow Polymerization. *Macromolecules* 2016, 49, 6779-6789.

- [0296] (35) Railian, S.; Wenn, B.; Junkers, T. Photo-Induced Copper-Mediated Acrylate Polymerization in Continuous-Flow Reactors. *J. Flow Chem.* 2016, 6, 260-267.
- [0297] (36) Chen, M.; Zhong, M.; Johnson, J. A. Light-Controlled Radical Polymerization: Mechanisms, Methods, and Applications. *Chem. Rev.* 2016, 116, 10167-10211.
- [0298] (37) Ramsey, B. L.; Pearson, R. M.; Beck, L. R.; Miyake, G. M. Photoinduced Organocatalyzed Atom Transfer Radical Polymerization Using Continuous Flow. *Macromolecules* 2017, 50, 2668-2674.
- [0299] (38) Corrigan, N.; Trujillo, F. J.; Xu, J.; Moad, G.; Hawker, C. J.; Boyer, C. Divergent Synthesis of Graft and Branched Copolymers through Spatially Controlled Photopolymerization in Flow Reactors. *Macromolecules* 2021, 54, 3430-3446.
- [0300] (39) Judzewitsch, P. R.; Corrigan, N.; Trujillo, F.; Xu, J.; Moad, G.; Hawker, C. J.; Wong, E. H. H.; Boyer, C. High-Throughput Process for the Discovery of Antimicrobial Polymers and Their Upscaled Production via Flow Polymerization. *Macromolecules* 2020, 53, 631-639.
- [0301] (40) Reis, M. H.; Leibfarth, F. A.; Pitet, L. M. Polymerizations in Continuous Flow: Recent Advances in the Synthesis of Diverse Polymeric Materials. *ACS Macro Lett.* 2020, 9, 123-133.
- [0302] (41) Chen, K.; Zhou, Y.; Han, S.; Liu, Y.; Chen, M. Main-Chain Fluoropolymers with Alternating Sequence Control via Light-Driven Reversible-Deactivation Copolymerization in Batch and Flow. *Angew. Chemie* 2022, 134, e202116135.
- [0303] (42) Wang, J.; Hu, X.; Zhu, N.; Guo, K. Continuous Flow Photo-RAFT and Light-PISA. *Chem. Eng. J.* 2021, 420, 127663.
- [0304] (43) Rubens, M.; Latsrisaeng, P.; Junkers, T. Visible Light-Induced Iniferter Polymerization of Methacrylates Enhanced by Continuous Flow. *Polym. Chem.* 2017, 8, 6496-6505.
- [0305] (44) Genggeng, Q.; Jones, C. W.; Schork, F. J. RAFT Inverse Miniemulsion Polymerization of Acrylamide. *Macromol. Rapid Commun.* 2007, 28, 1010-1016.
- [0306] (45) Song, J.; Zhang, S.; Wang, K.; Wang, Y. Synthesis of Million Molecular Weight Polyacrylamide with Droplet Flow Microreactors. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 2019, 98, 78-84.
- [0307] (46) Zhou, Y.; Gu, Y.; Jiang, K.; Chen, M. Droplet-Flow Photopolymerization Aided by Computer: Overcoming the Challenges of Viscosity and Facilitating the Generation of Copolymer Libraries. *Macromolecules* 2019, 52, 5611-5617.
- [0308] (47) Olson, R. A.; Lott, M. E.; Garrison, J. B.; Davidson, C. L. G.; Trachsel, L.; Pedro, D. I.; Sawyer, W. G.; Sumerlin, B. S. Inverse Miniemulsion Photoiniferter Polymerization for the Synthesis of Ultrahigh Molecular Weight

Polymers.Macromolecules 2022,55,8451-8460.

[0309] (48) Hsu, S.Y.; Kayama, Y.; Ohno, K.; Sakakibara, K.; Fukuda, T.; Tsujii, Y. Controlled Synthesis of Concentrated Polymer Brushes with Ultralarge Thickness by Surface-Initiated Atom Transfer Radical Polymerization under High Pressure. *Macromolecules* 2020, 53, 132-137.

[0310] (49) Dao, V.H.; Cameron, N.R.; Saito, K. Synthesis of UHMW Star-Shaped AB Block Copolymers and Their Flocculation Efficiency in High-Ionic-Strength Environments. *Macromolecules* 2019, 52, 7613-7624.

[0311] (50) Reis, M.H.; Varner, T.P.; Leibfarth, F.A. The Influence of Residence Time Distribution on Continuous-Flow Polymerization. *Macromolecules* 2019, 52, 3551-3557.

[0312] (51) Russum, J.P.; Jones, C.W.; Schork, F.J. Impact of Flow Regime on Polydispersity in Tubular RAFT Miniemulsion Polymerization. *AIChE J.* 2006, 52, 1566-1576.

[0313] (52) Asua, J.M. Miniemulsion Polymerization. *Prog. Polym. Sci.* 2002, 27, 1283-1346.

[0314] 应当注意,比率、浓度、量、尺寸和其他数值数据可在本文中以范围格式表示。应当理解,这样的范围格式是为了方便和简洁而使用的,因此,应当以灵活的方式解释为不仅包括作为范围的限制而明确列举的数值,而且包括包含在该范围内的所有单独的数值或子范围,就好像每个数值和子范围都被明确列举一样。为了说明,“约0.1%至约5%的范围”应被解释为不仅包括明确列举的约0.1%至约5%的范围,还包括指定范围内的单独范围(例如,1%、2%、3%和4%)和子范围(例如,0.5%、1.1%、2.2%、3.3%和4.4%)。在一个实施方案中,术语“约”可以包括根据数值和测量技术的传统舍入。此外,短语“约‘x’至‘y’”包括“约‘x’至约‘y’”。

[0315] 应该强调的是,本公开的上述实施例仅仅是实施的可能示例,并且被用于清楚地理解本公开的原理。在实质上不脱离本公开的精神和原理的情况下,可以对本公开的上述实施方案进行多种变化和修改。所有这些修改和变化都包含在本公开的范围,并受以下权利要求的保护。

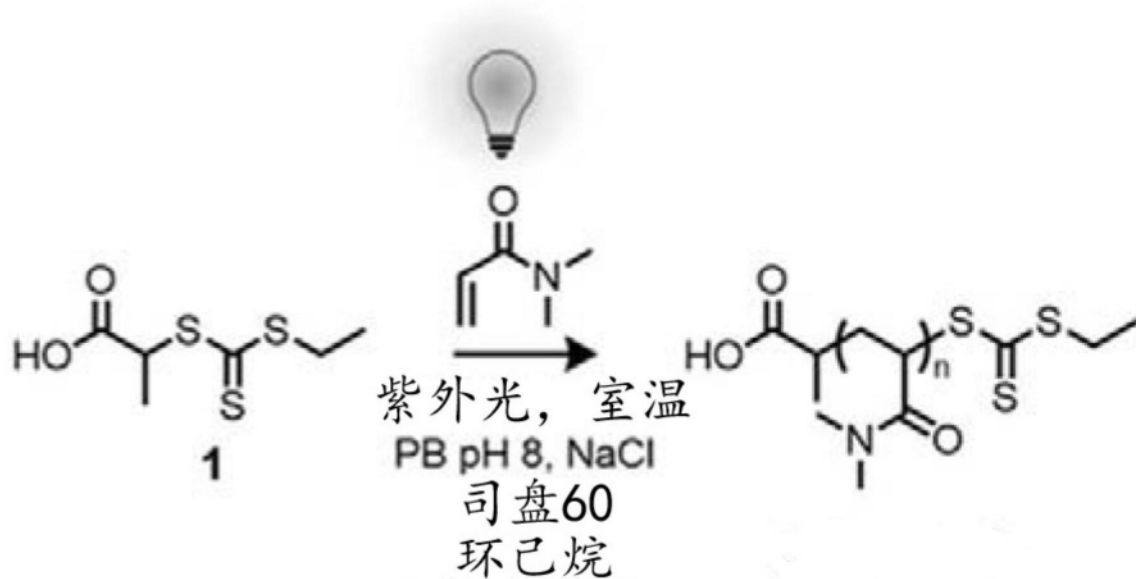


图1.1A

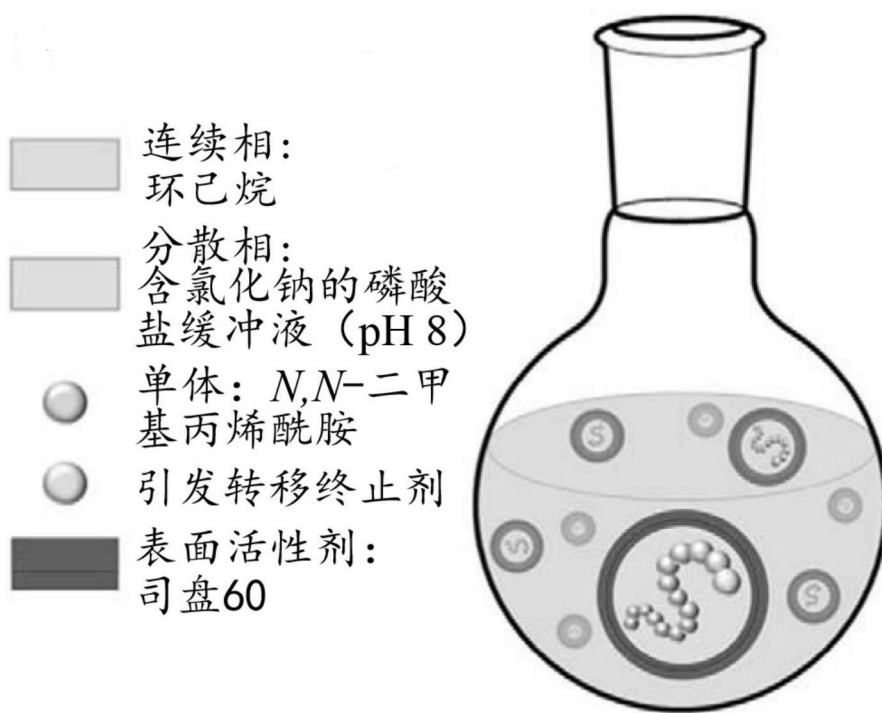


图1.1B

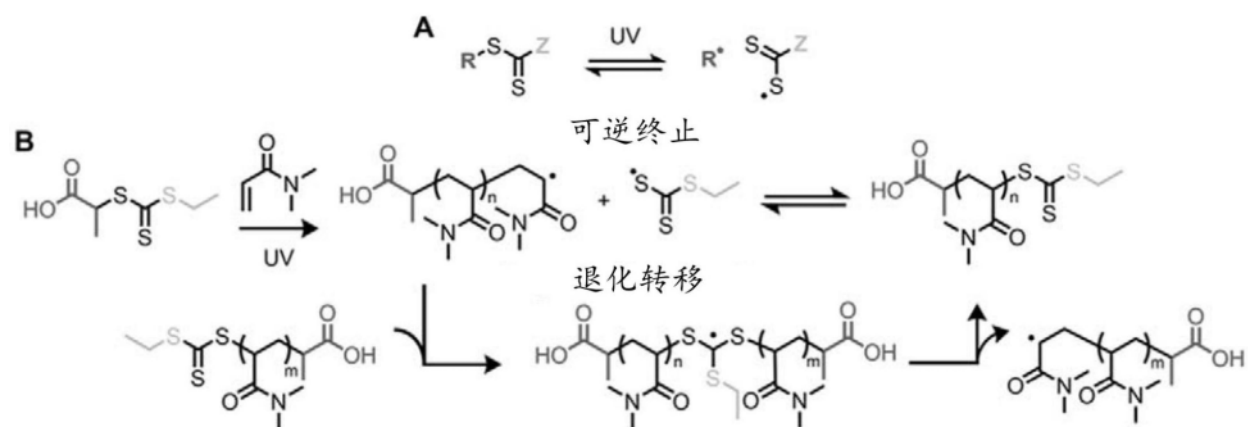


图1.1C (方案A和B)

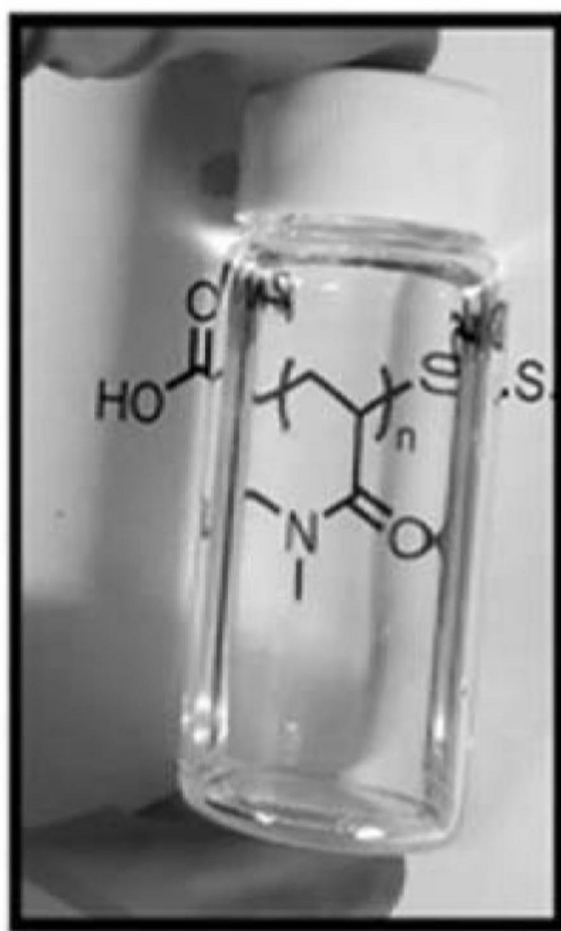


图1.2A

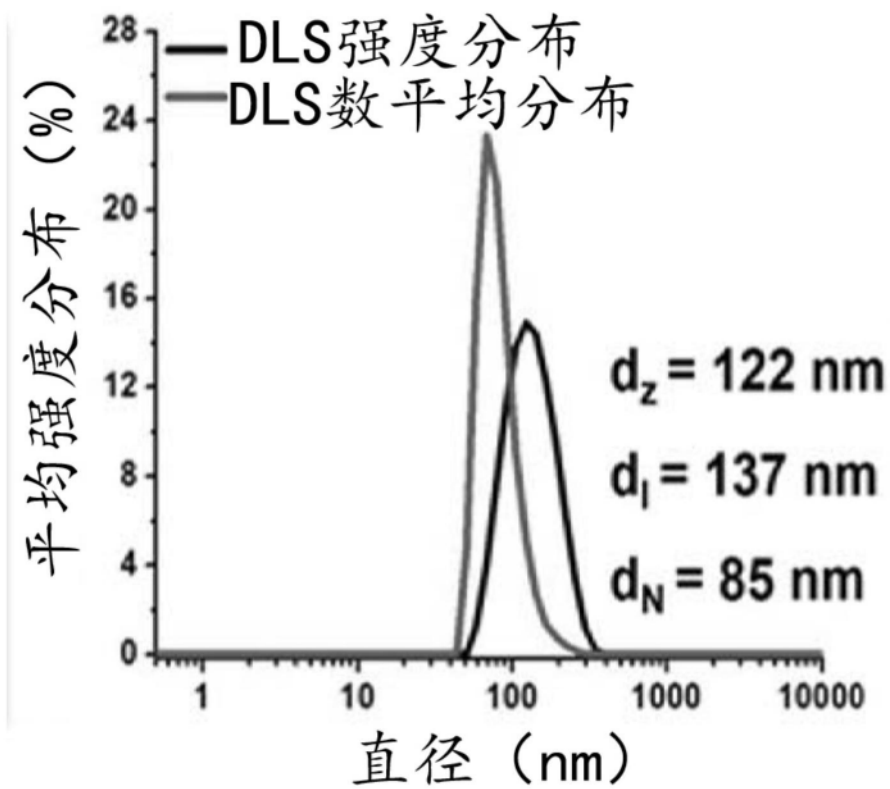


图1.2B

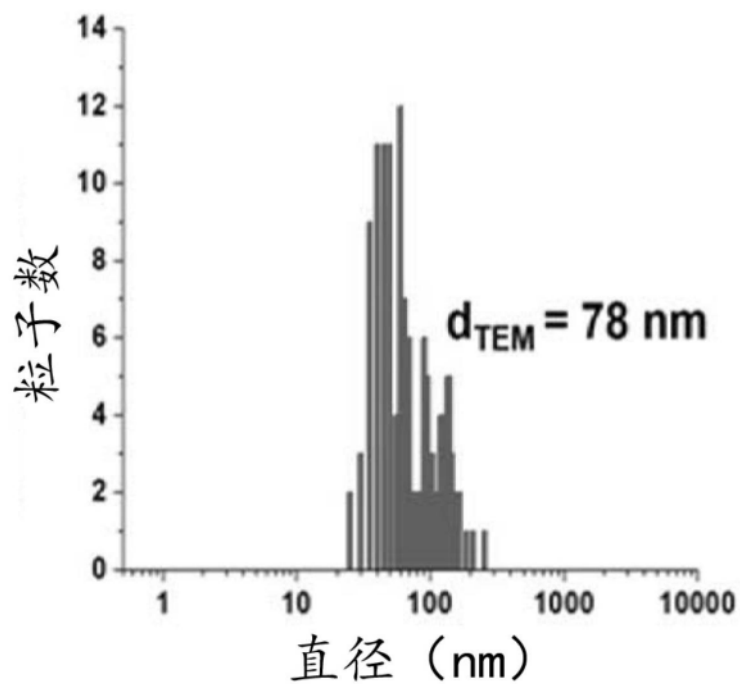


图1.2C

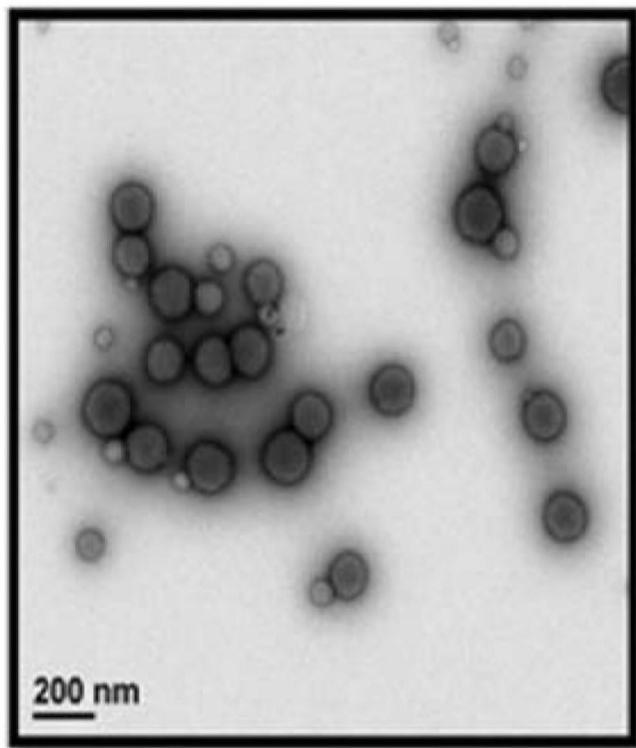


图1.2D

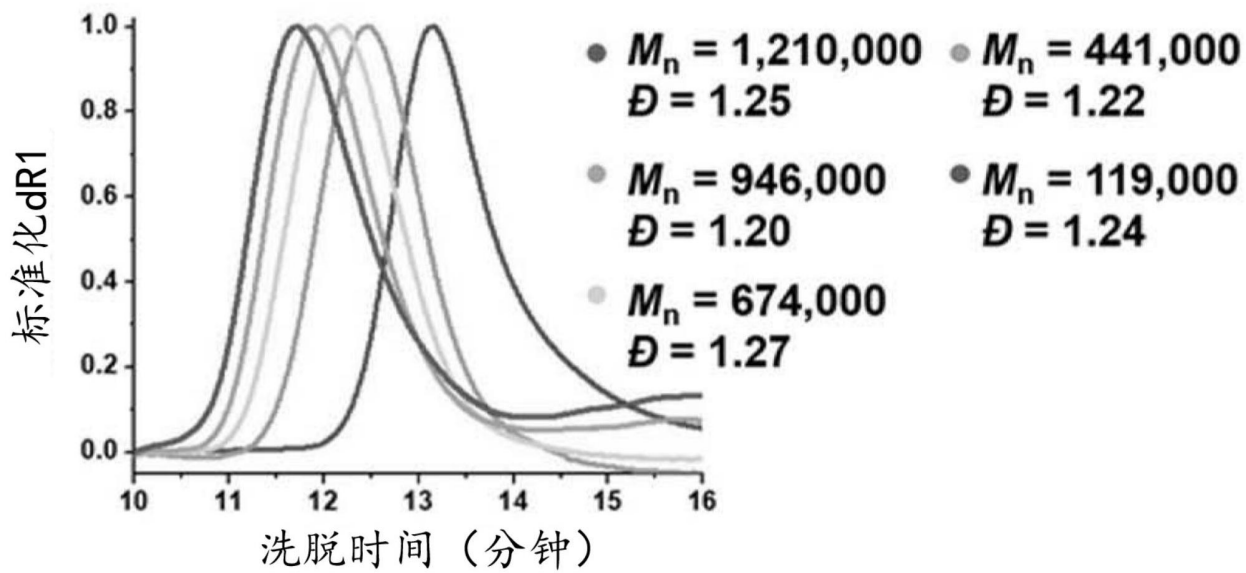


图1.3A



图1.3B



图1.3C

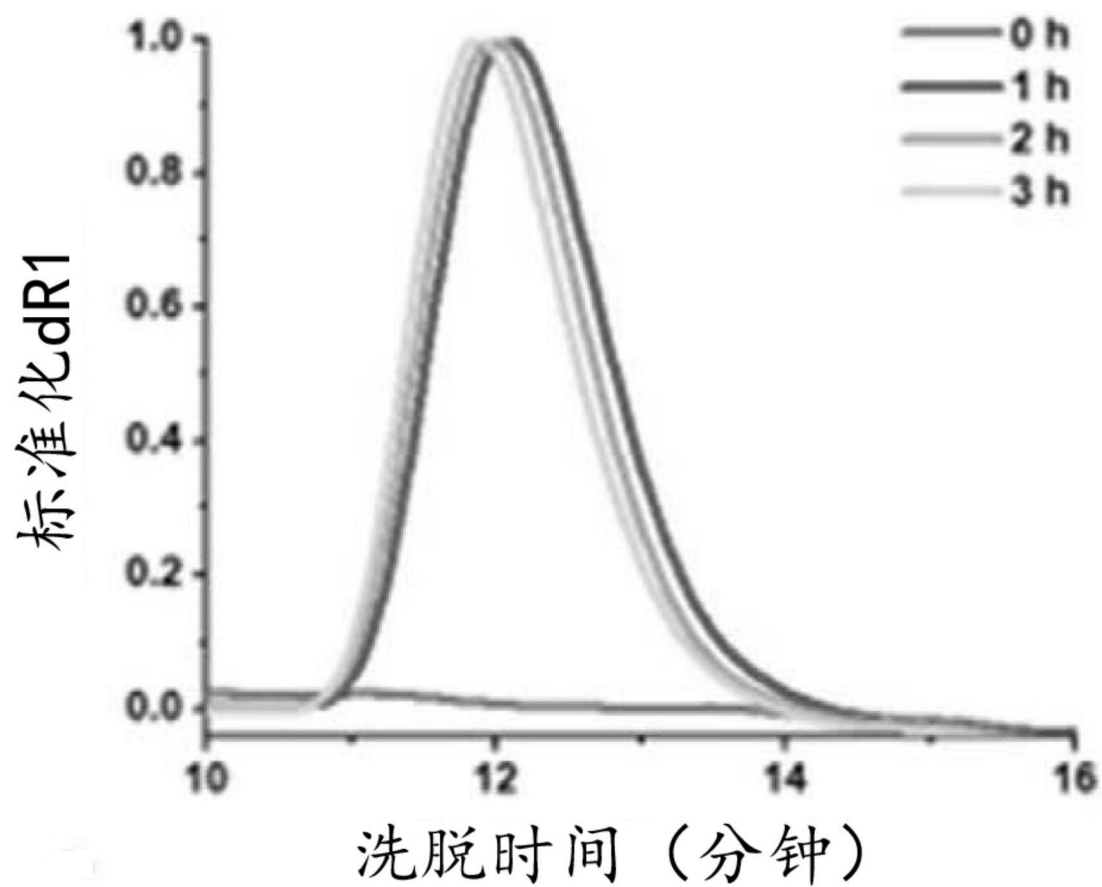


图1.4A

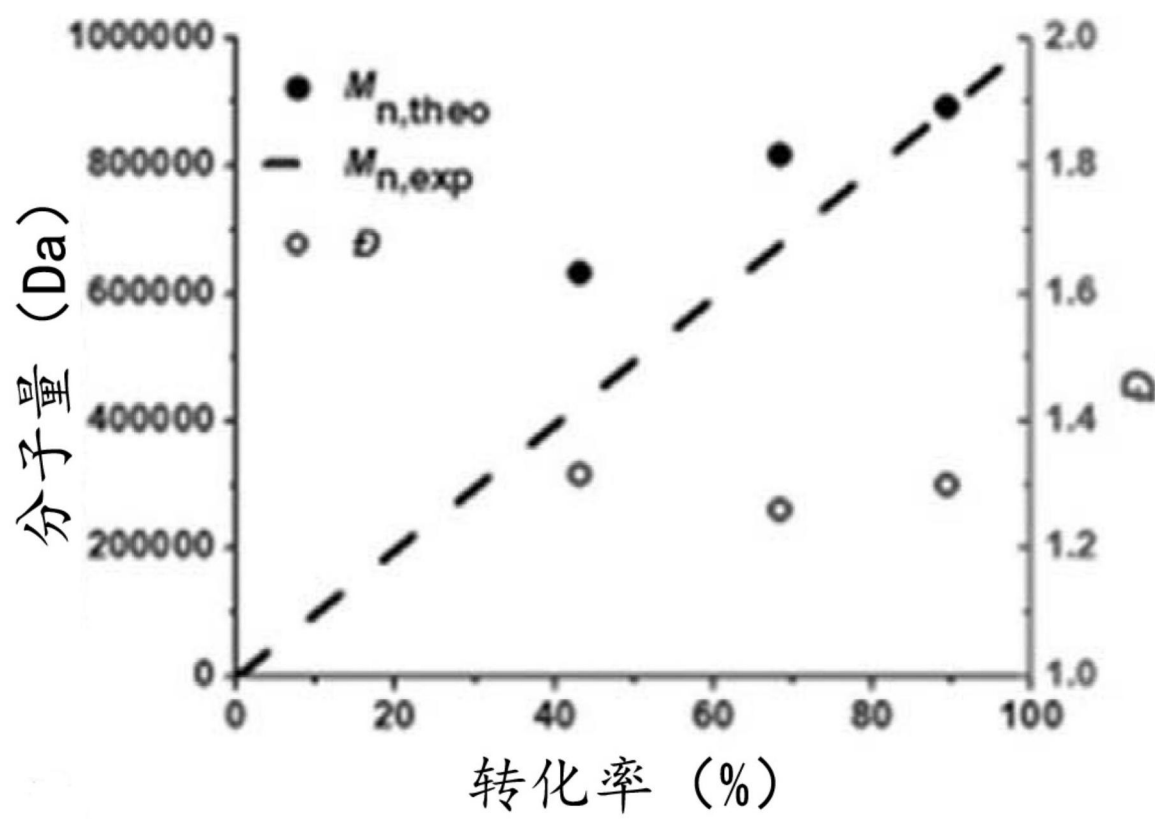


图1.4B

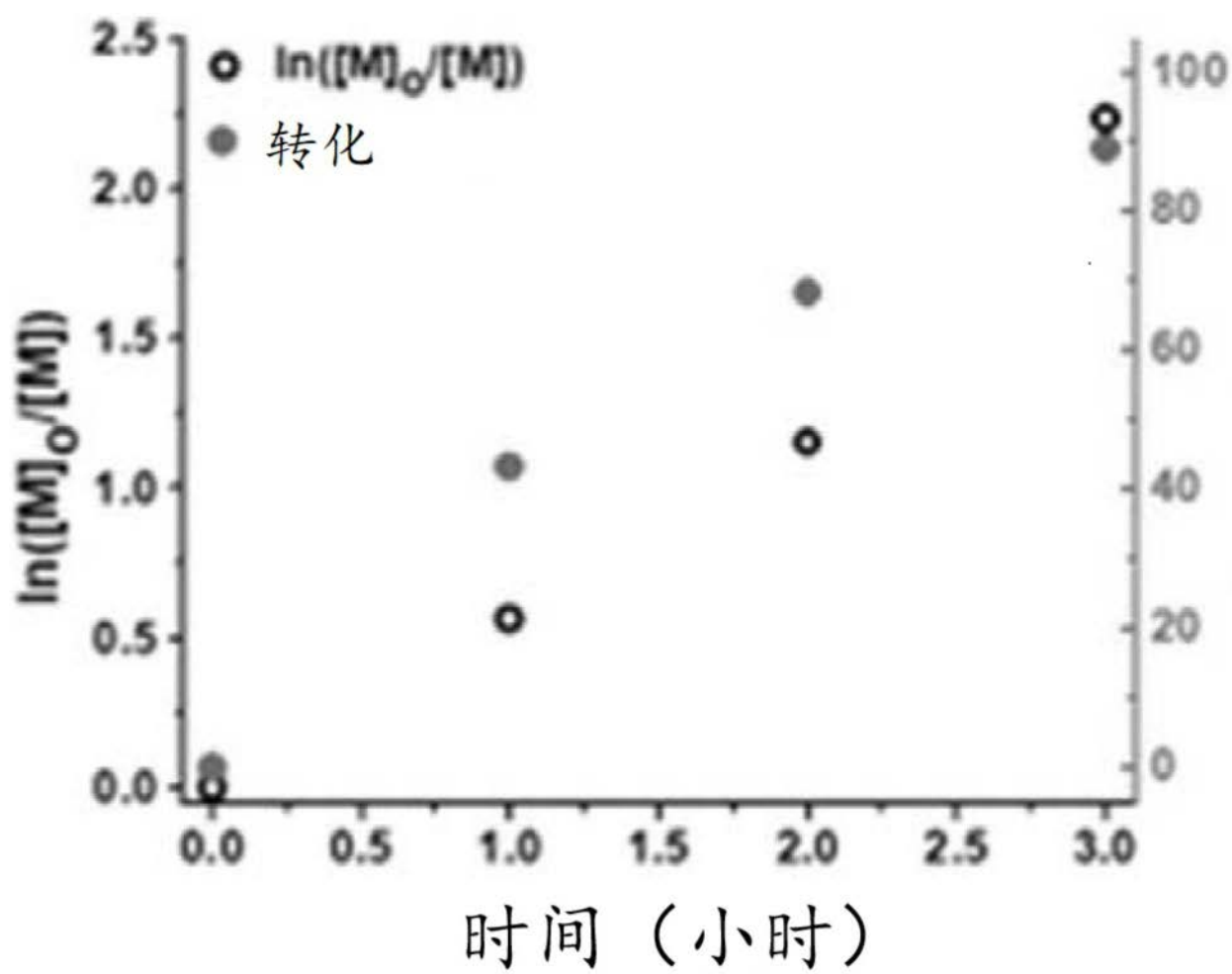


图1.4C

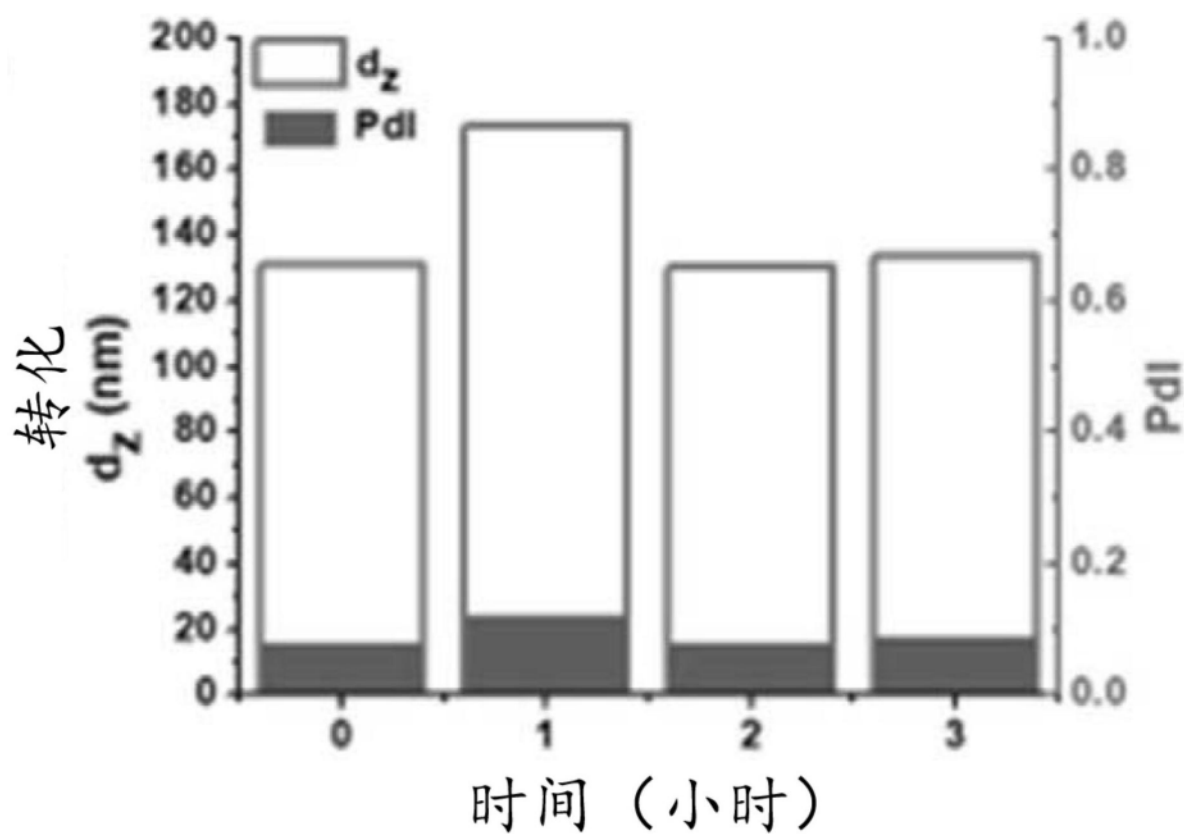


图1.4D

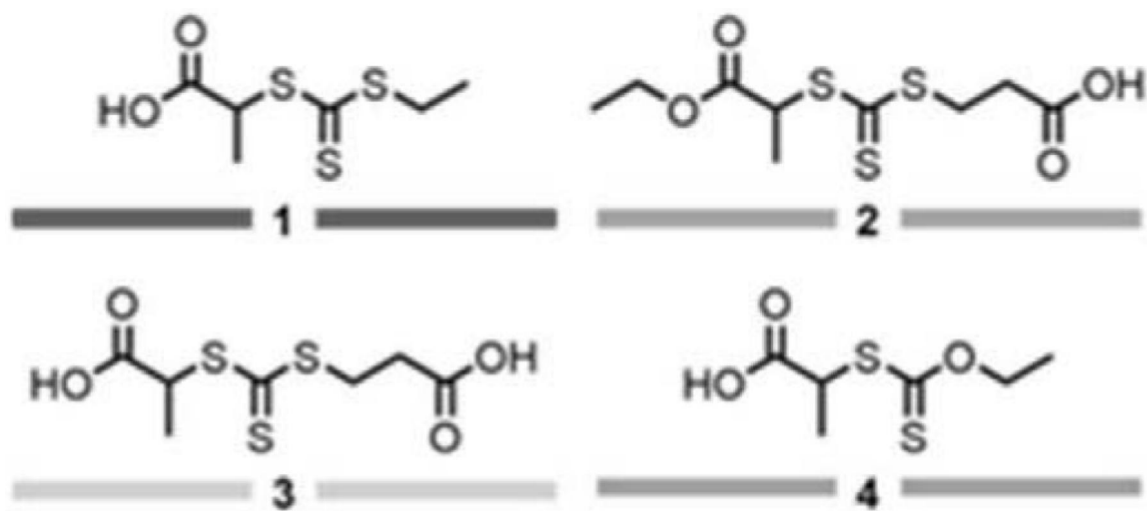


图1.5A

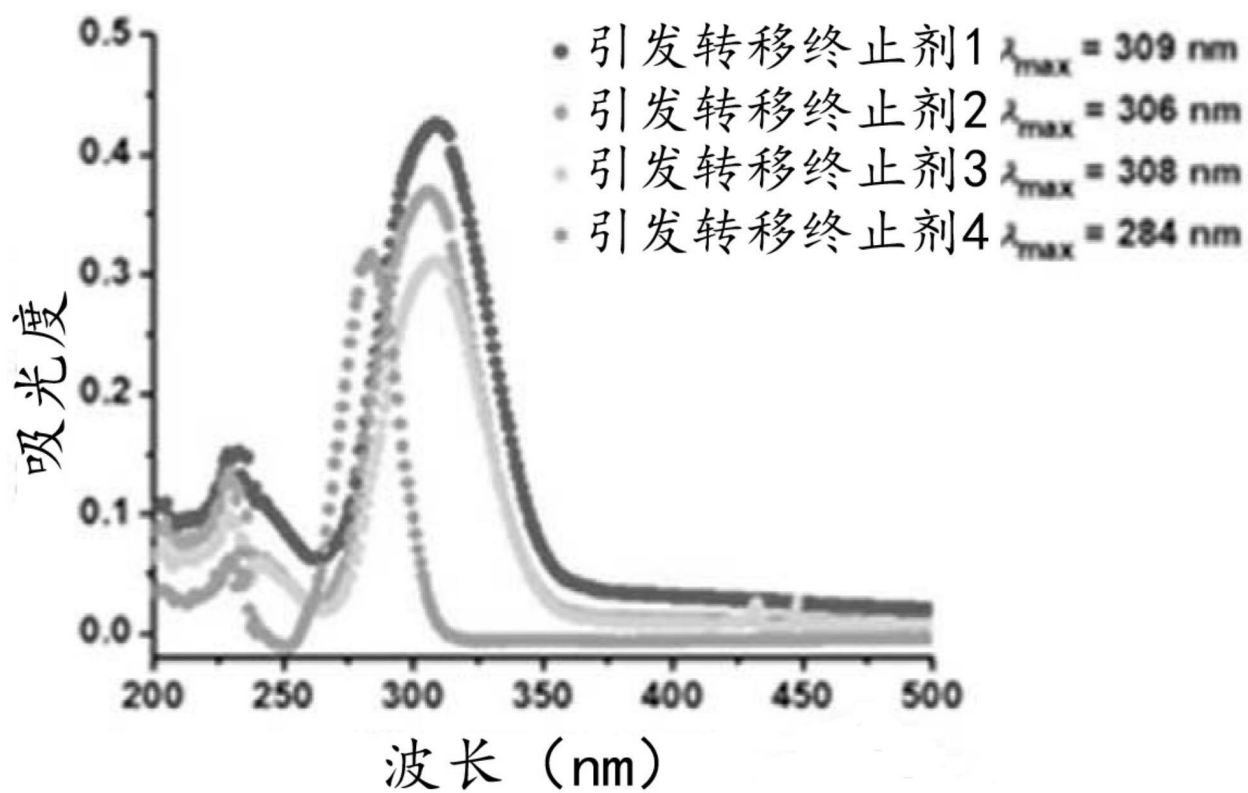


图1.5B

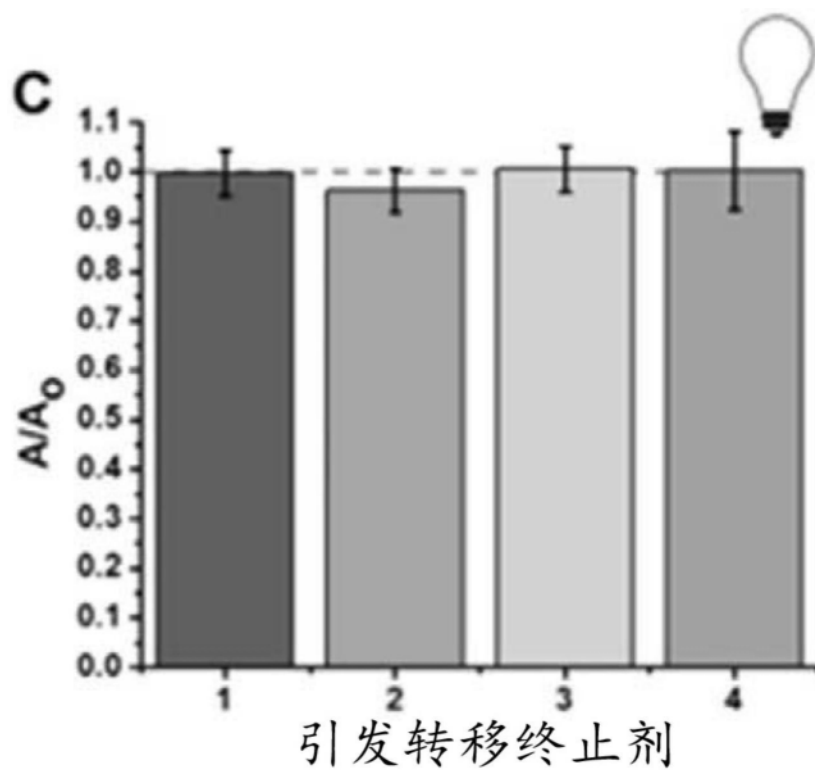


图1.5C

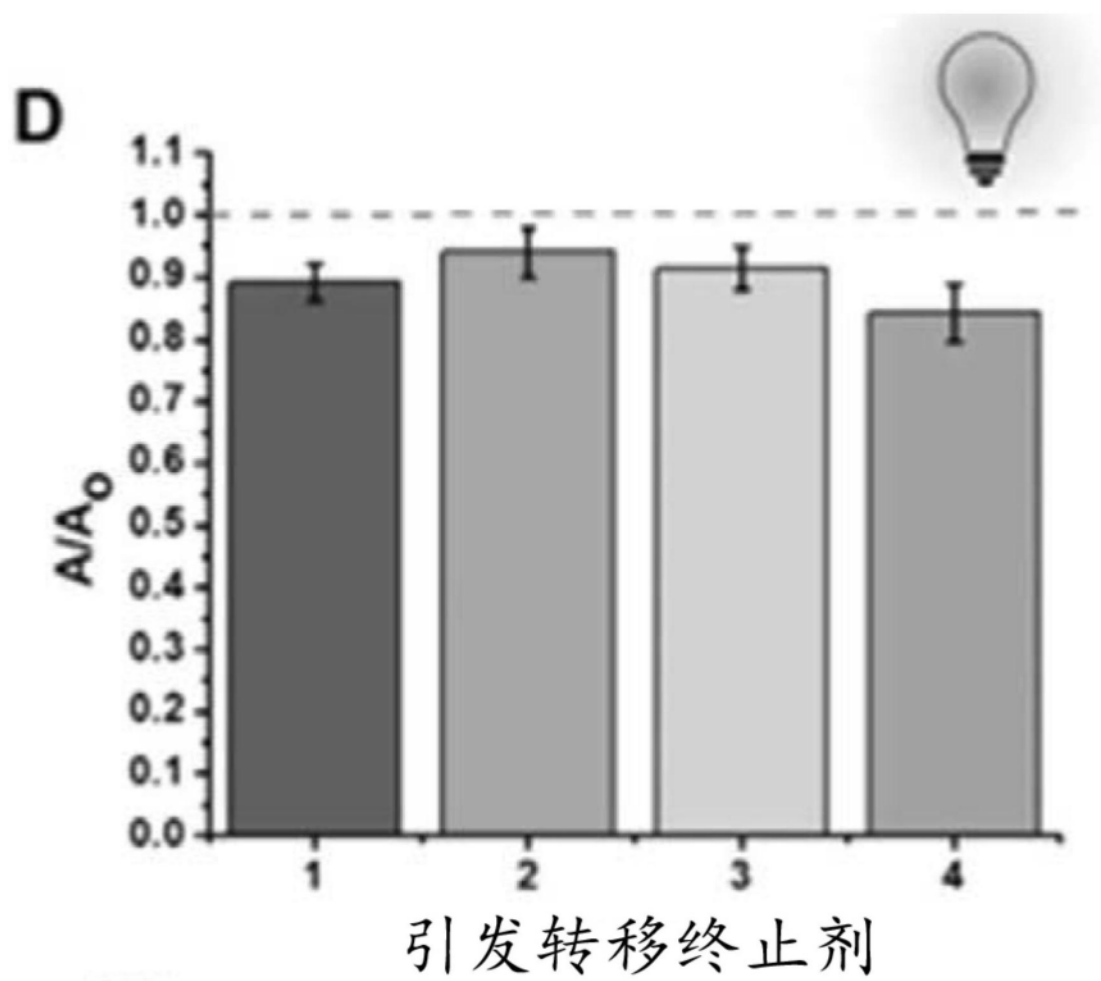


图1.5D

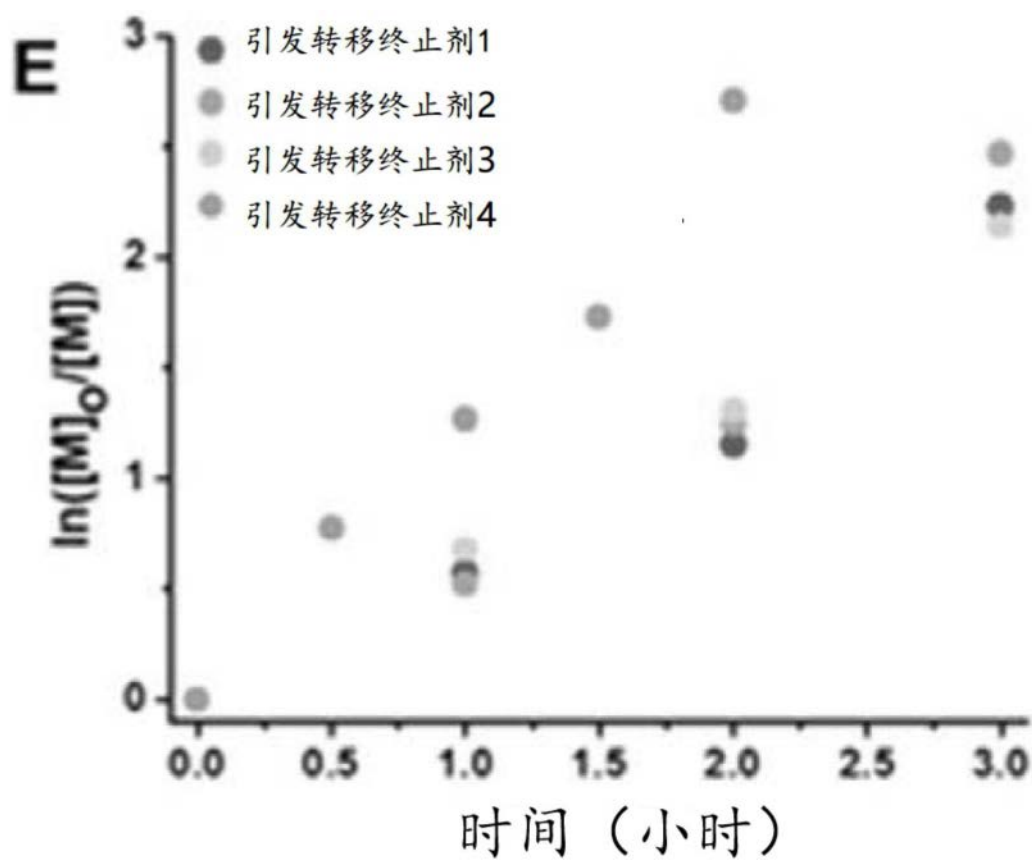


图1.5E

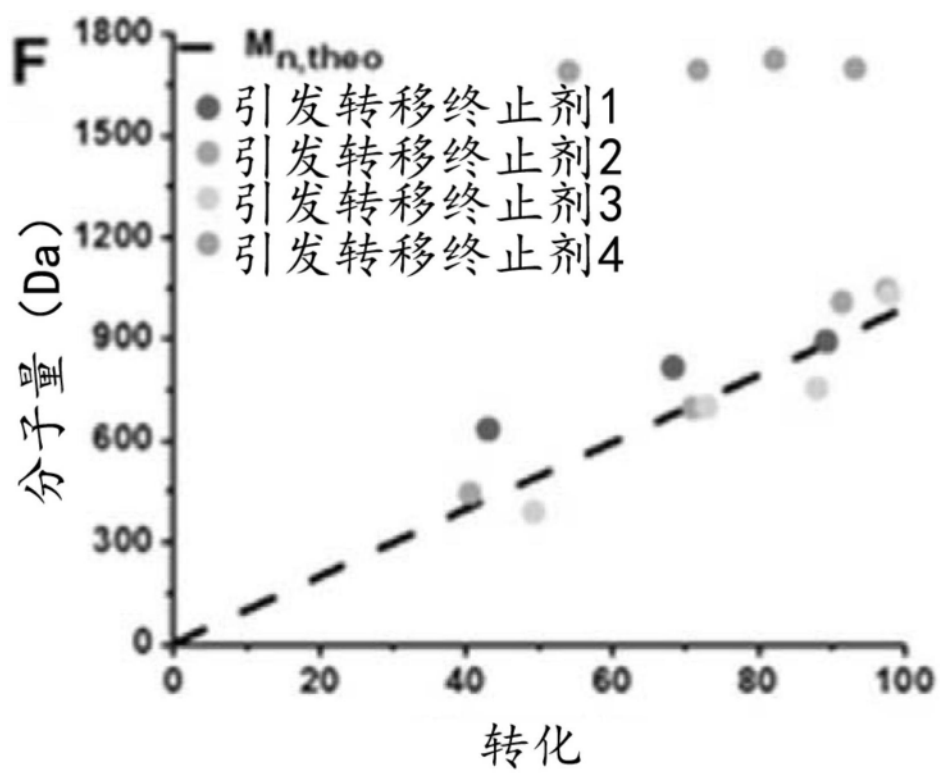


图1.5F

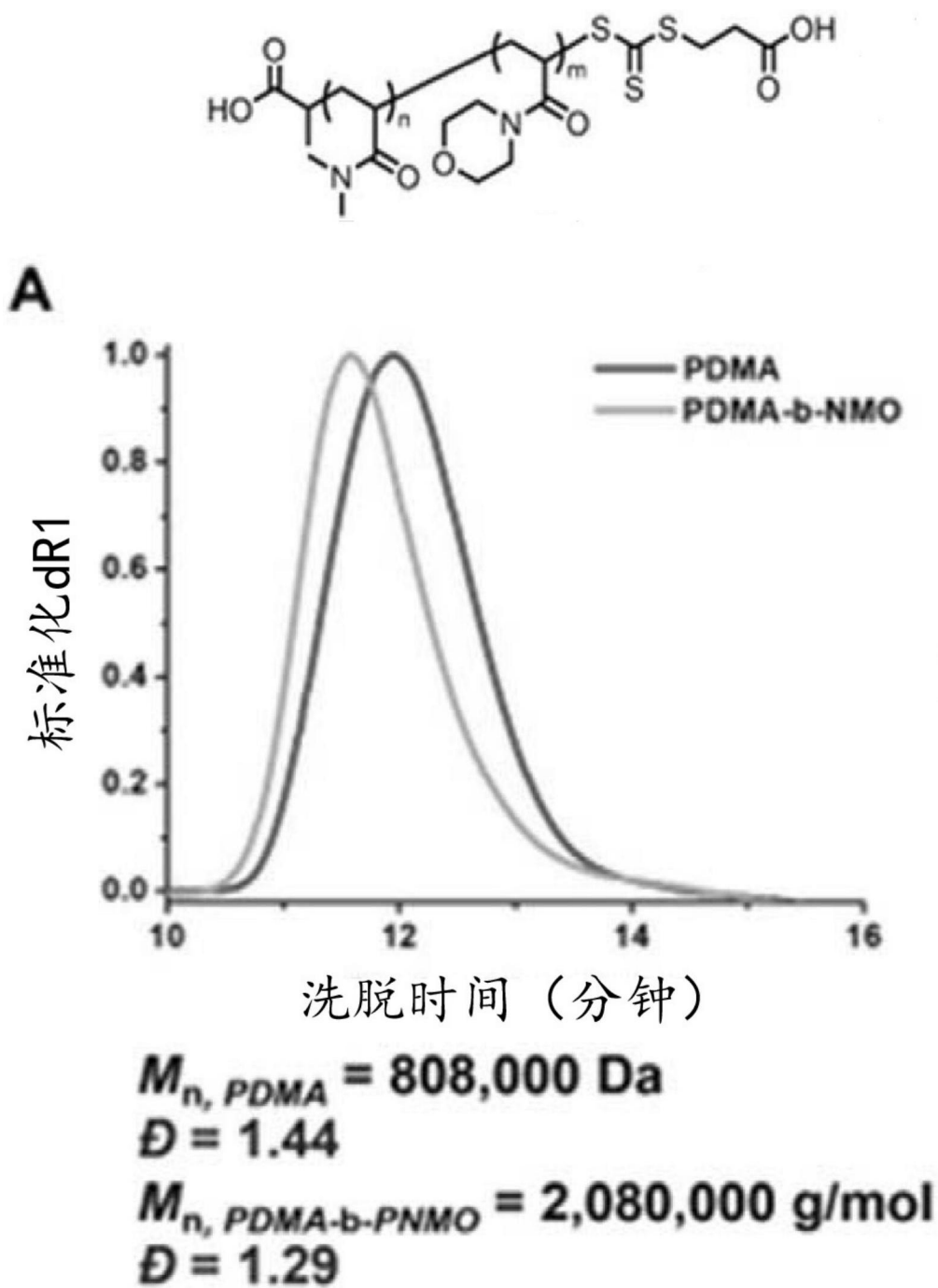


图1.6A

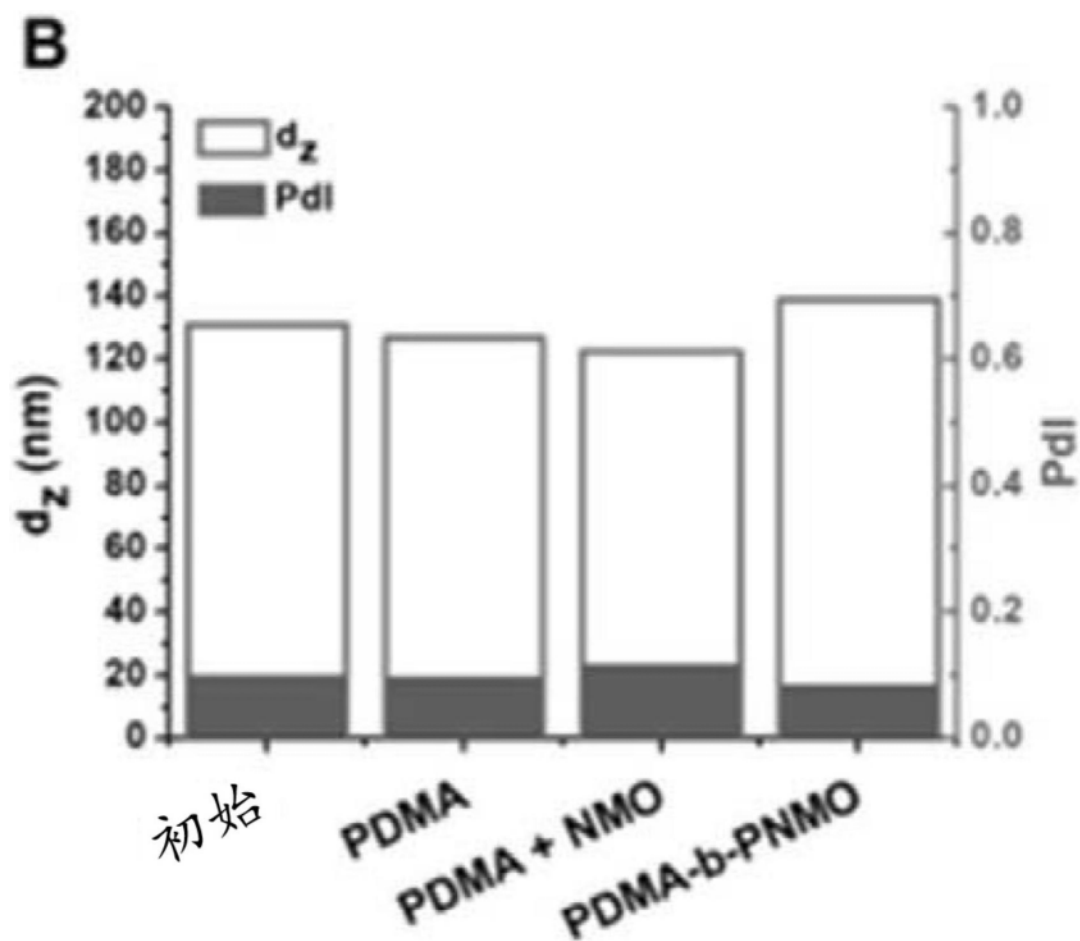


图1.6B

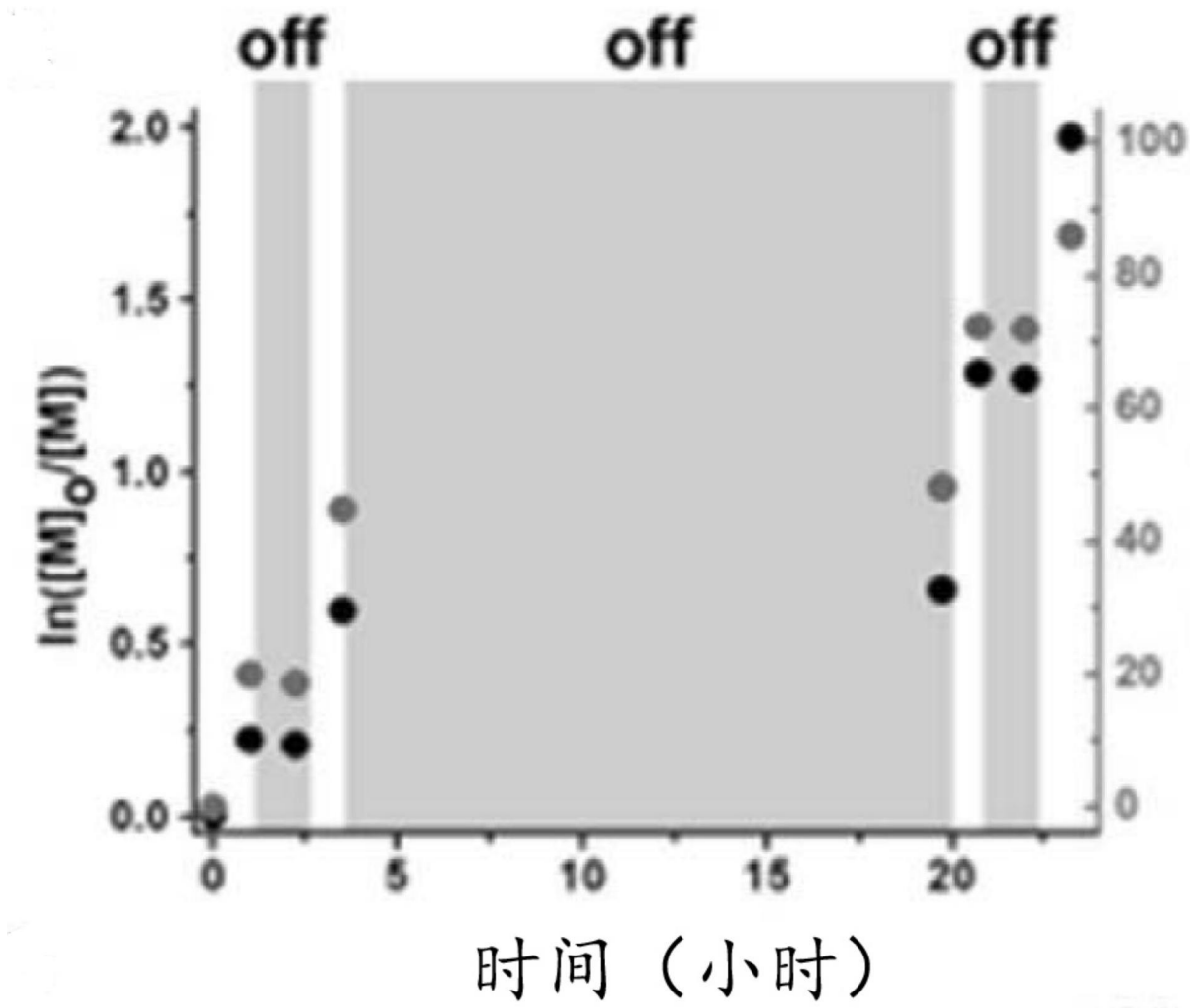


图1.7A

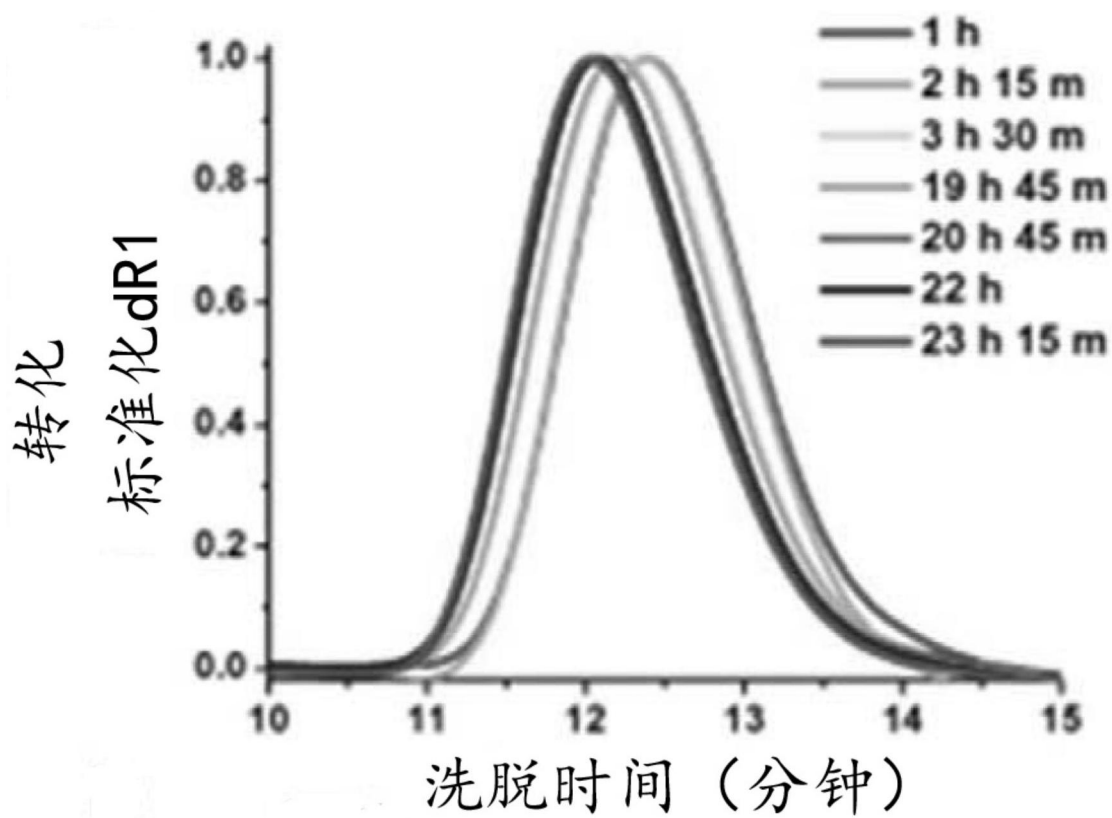


图1.7B

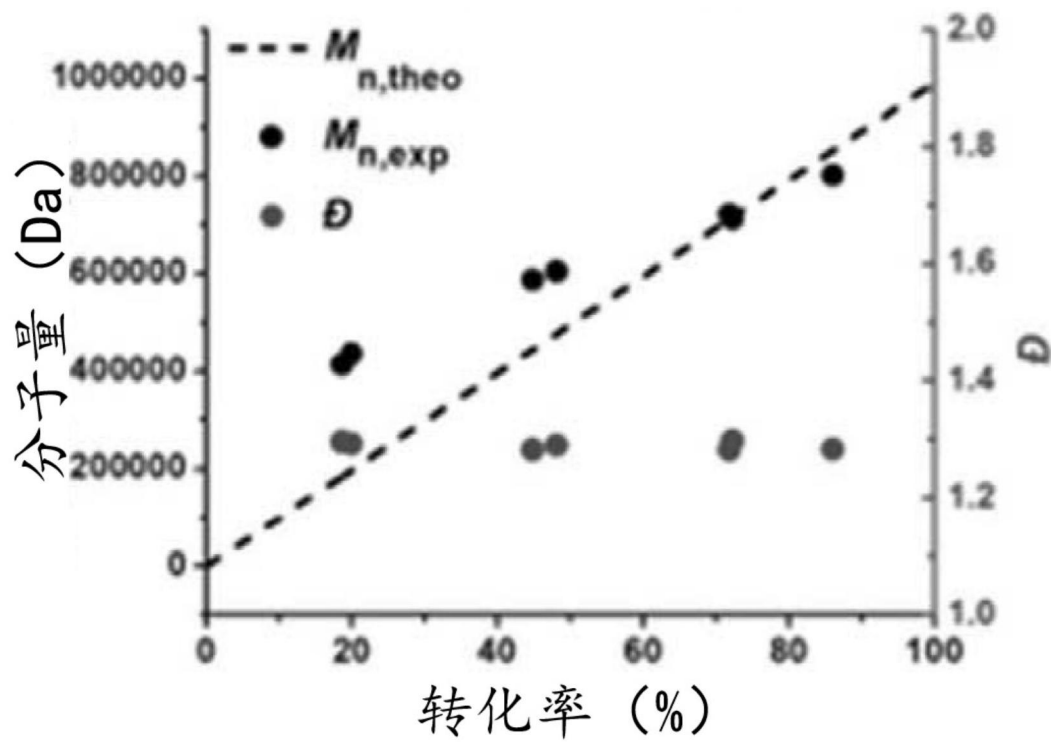


图1.7C

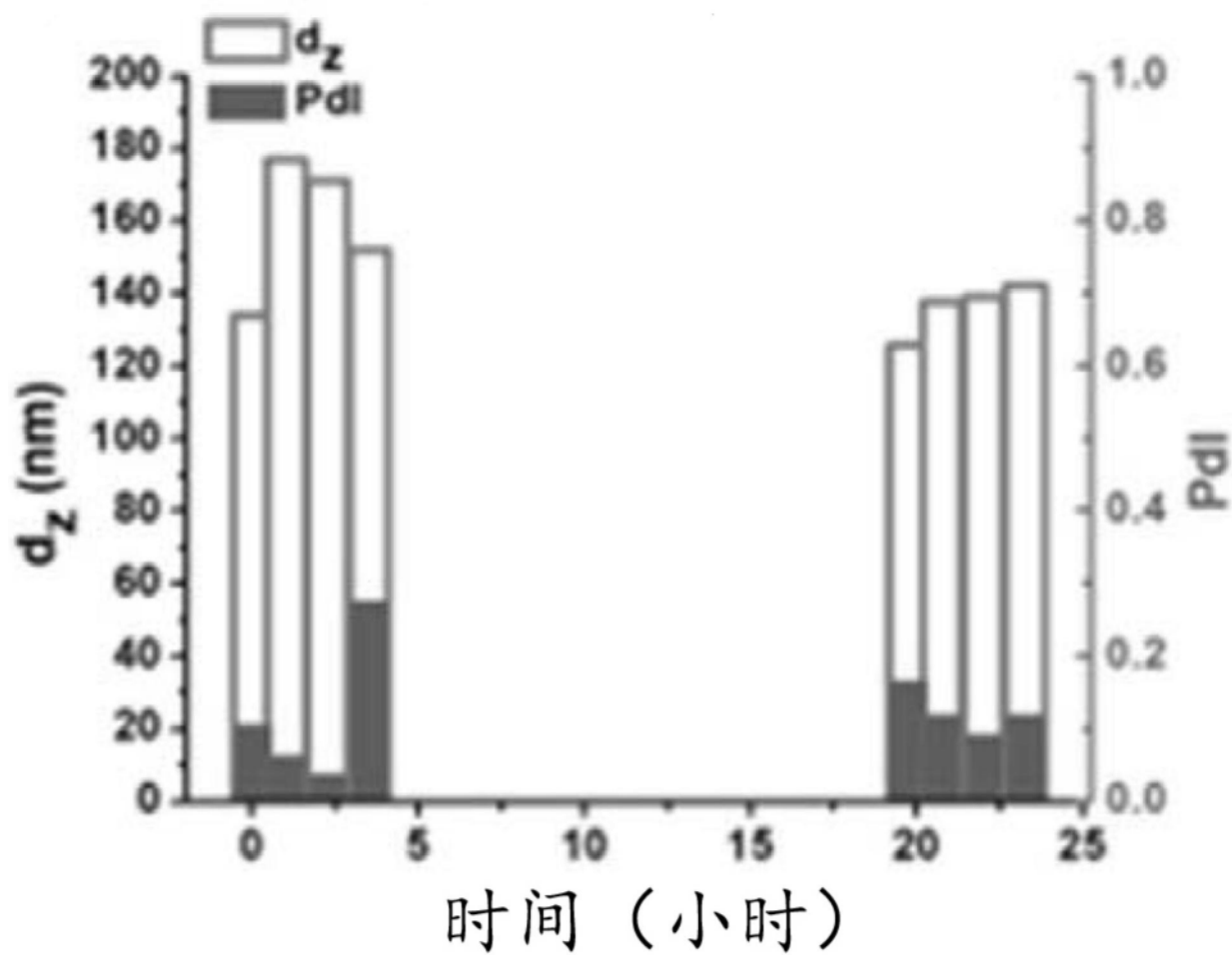


图1.7D

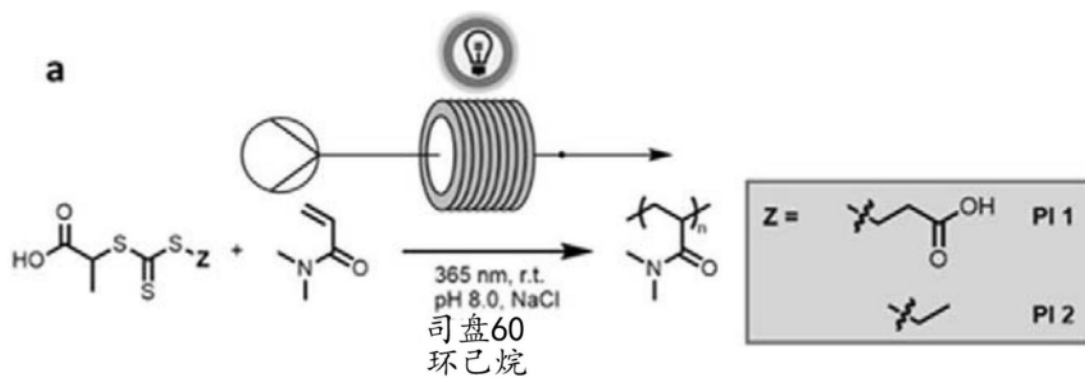


图2.1A

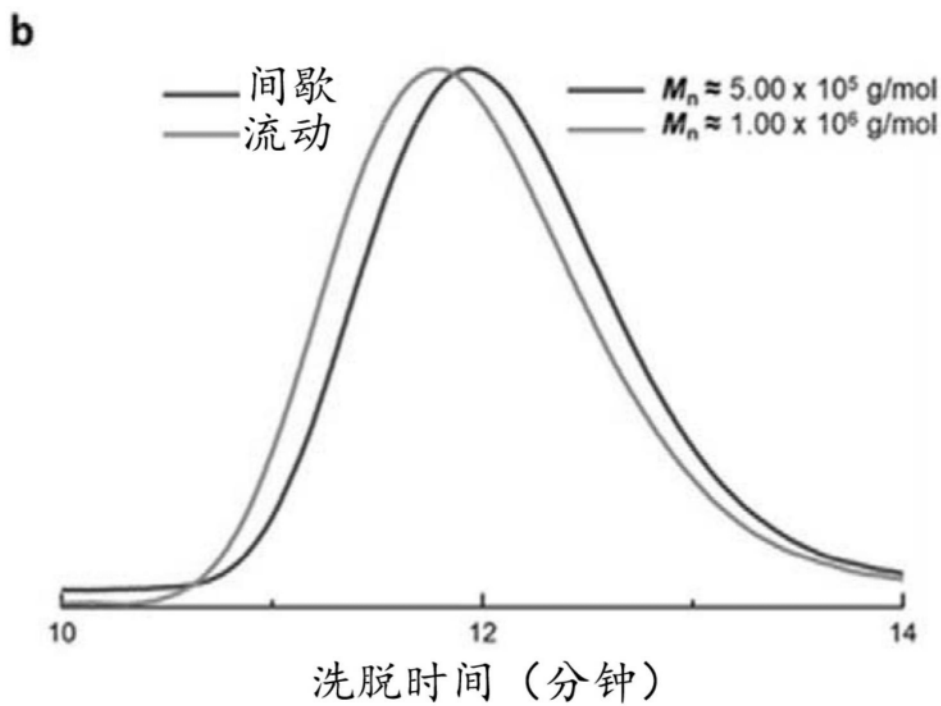


图2.1B

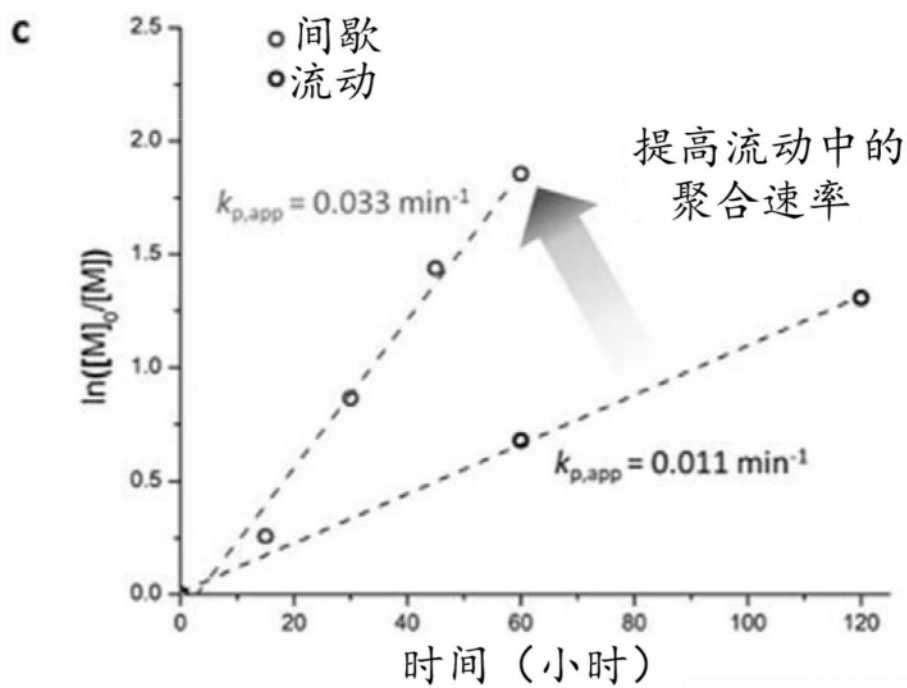


图2.1C

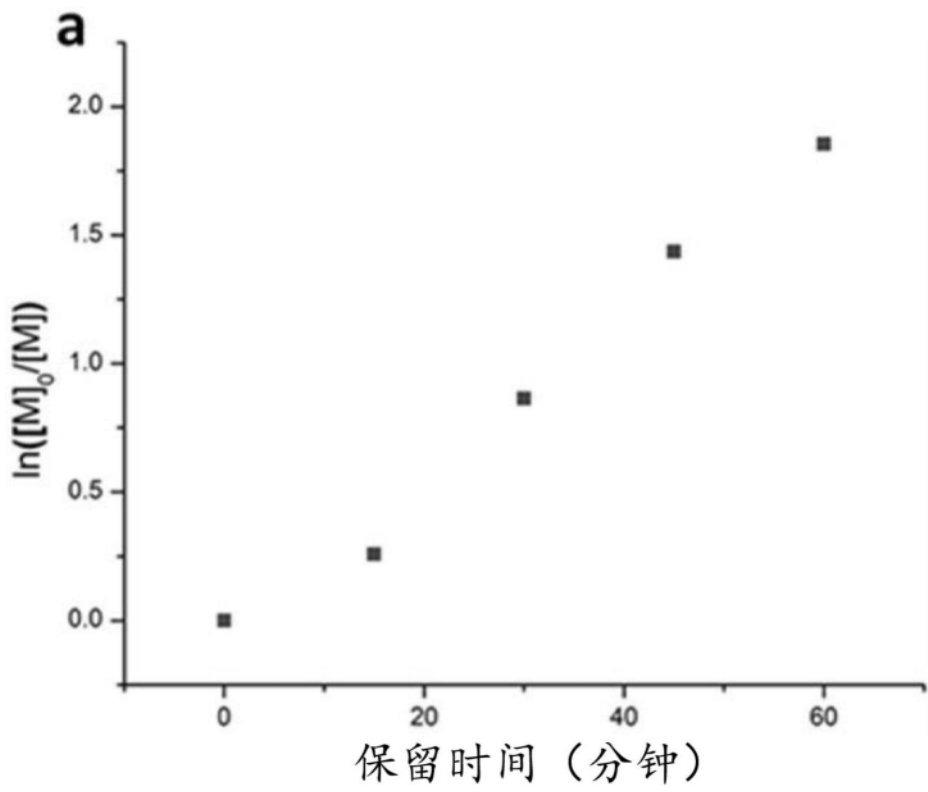


图2.2A

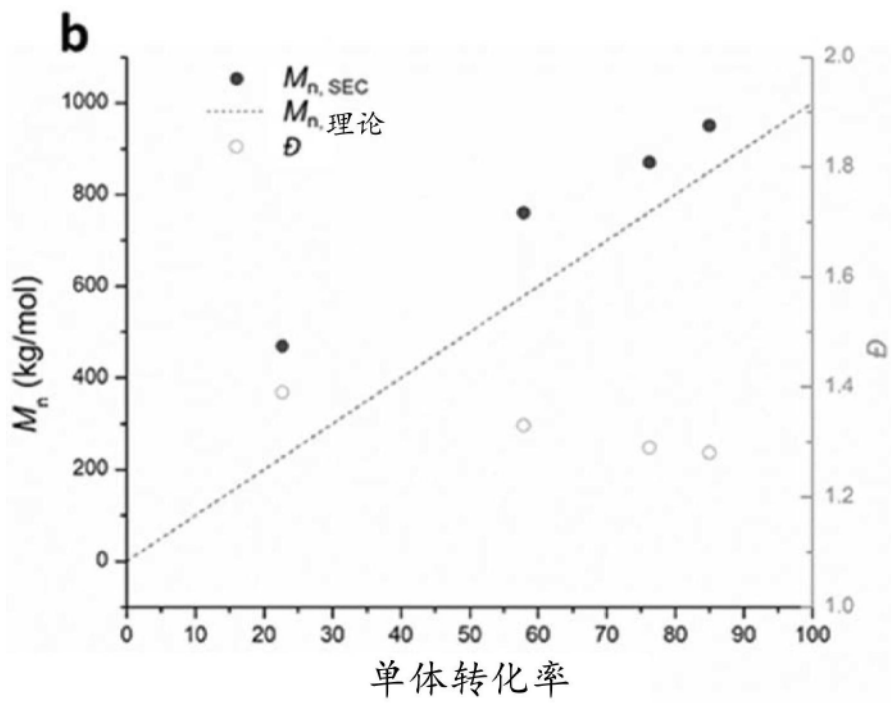


图2.2B

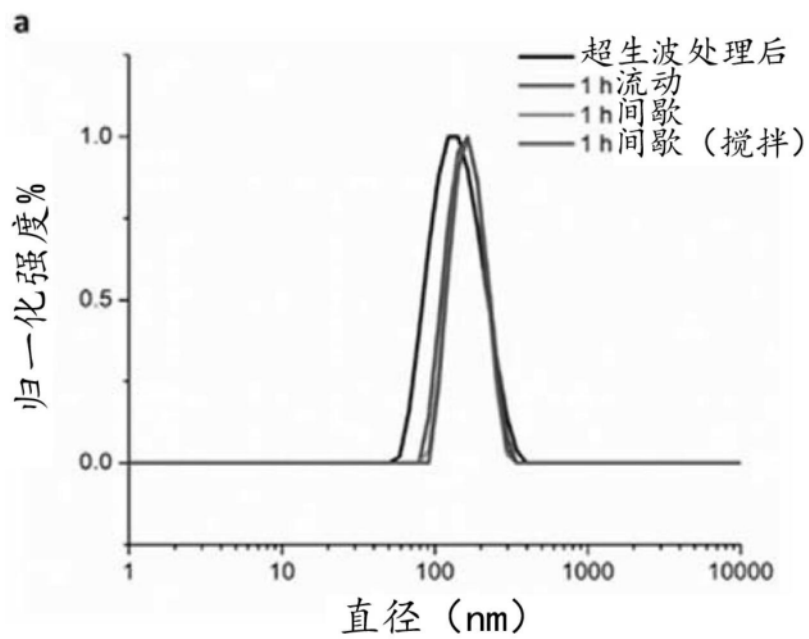


图2.3A

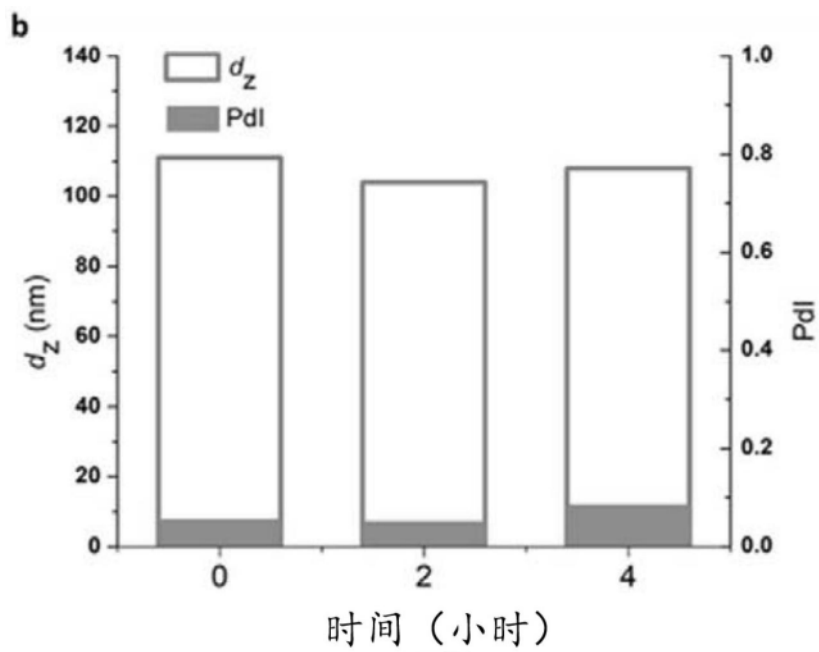


图2.3B

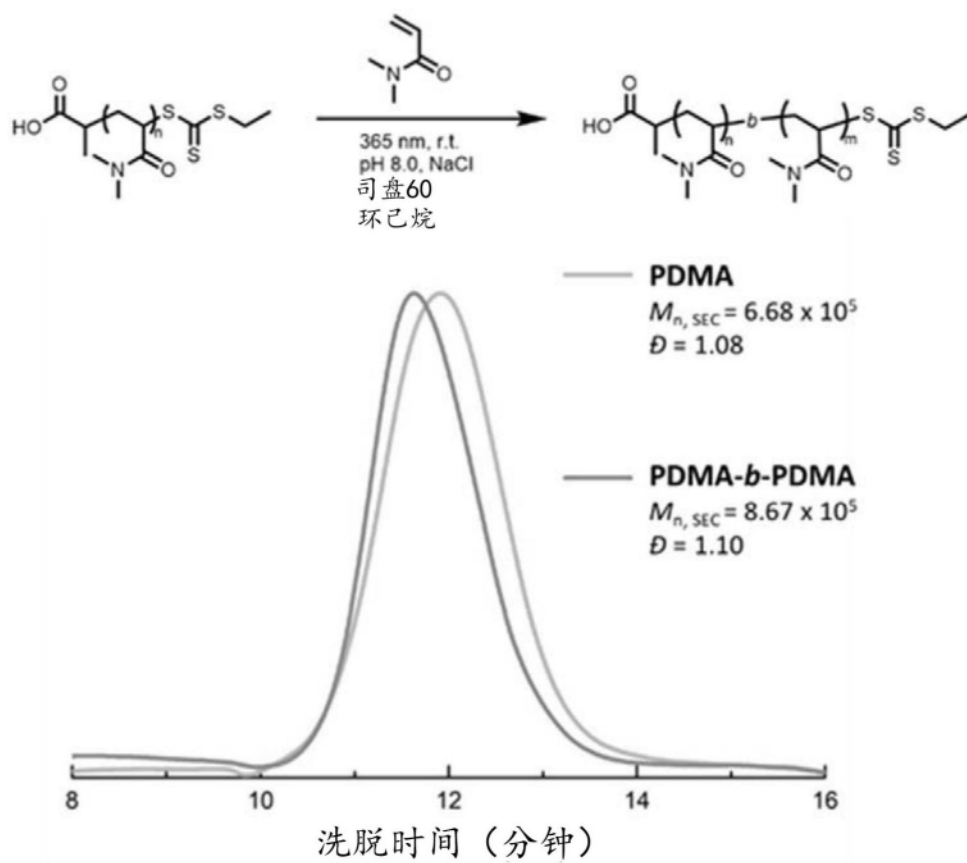


图2.4