



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108203514 A

(43)申请公布日 2018.06.26

(21)申请号 201710096177.X

(22)申请日 2017.02.22

(30)优先权数据

62/435,499 2016.12.16 US

(71)申请人 漂莱特(中国)有限公司

地址 313216 浙江省湖州市德清县乾龙经济开发区

(72)发明人 S·R·康斯维特斯

(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51)Int.Cl.

C08J 3/12(2006.01)

C08L 5/12(2006.01)

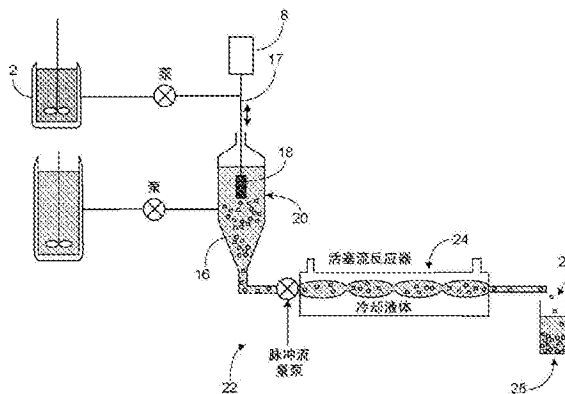
权利要求书3页 说明书10页 附图5页

(54)发明名称

使用超疏水膜通过振动喷射生产均匀的聚合物珠粒的方法

(57)摘要

本发明涉及使用超疏水膜通过振动喷射生产均匀的聚合物珠粒的方法。具有均匀尺寸的球状聚合物珠粒通过聚合均匀尺寸的单体液滴来制备,所述均匀尺寸的单体液滴通过将可聚合单体相经过双壁圆筒状错流膜分散进入悬浮相中而形成。在可聚合单体相进入分散相的出去的位置处提供剪切力,剪切方向基本上垂直于单体相的出去的方向。所述膜是金属的,并且包括超疏水涂层。



1. 一种制备球状聚合物珠粒的方法,所述球状聚合物珠粒具有约10至约180 μm 的体积平均粒径,所述方法包括以下步骤:提供包括含有多个通孔的金属膜的设备,其中所述金属膜是镍并且涂覆有超疏水涂层,其中第一体积与所述膜的第一侧接触,并且第二体积与所述膜的第二侧接触,所述第一体积包括可聚合单体相,所述第二体积包括与所述单体相不混溶的液体;在足以形成多个包括所述可聚合单体的单体液滴的条件下,使所述第一体积通过所述通孔分散进入所述第二体积,其中在所述第一体积进入所述第二体积的出去的位置处提供剪切力,剪切方向基本上垂直于所述第一体积的出去的方向,并且所述剪切力通过使所述膜相对于所述第二体积位移来提供;以及使分散在所述第二体积中的液滴聚合。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述膜包括每 cm^2 所述膜约200至约2,000个通孔。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述膜包括每 cm^2 所述膜约1,000至约2,000个通孔。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述通孔具有约1 μm 至约100 μm 范围内的直径。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述通孔具有约20 μm 至约60 μm 范围内的直径。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述多个通孔以当从每个通孔的中心测量距离时每个通孔的直径的至少约20倍的距离彼此定位。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述单体相以约1至约50 cm/s 的速度通过所述通孔分散至所述第二体积中。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述单体相以约40 cm/s 的速度通过所述通孔分散至所述第二体积中。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述珠粒具有小于1.2的均匀性系数的粒度分布。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述位移是旋转、脉冲或振荡移动。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中通过向所述第一体积施加压力使所述第一体积分散于所述第二体积中。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中通过将所述第一体积泵送通过所述膜而将单体相送入水性液体中。

13. 根据权利要求1所述的方法,其中所述膜是镀镍的。

14. 根据权利要求1所述的方法,其中所述多个通孔是圆锥形的。

15. 根据权利要求1所述的方法,其中所述通孔是狭缝形状,具有至少1:2的狭缝宽度与狭缝长度的宽长比。

16. 根据权利要求1所述的方法,其中分散相包括琼脂糖或其它凝胶形成化合物。

17. 根据权利要求1所述的方法,其中所述可聚合单体相包括致孔剂。

18. 根据权利要求1所述的方法,其中所述超疏水涂层是聚四氟乙烯膜。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中聚四氟乙烯涂层包括聚四氟乙烯的颗粒与聚四氟乙烯膜的组合。

20. 根据权利要求18所述的方法,其中聚四氟乙烯涂层包括聚四氟乙烯的纳米颗粒与聚四氟乙烯膜的组合。

21. 根据权利要求18所述的方法,其中所述超疏水涂层通过化学沉积施加至所述膜。

22. 根据权利要求18所述的方法,其进一步包括施加至包括聚四氟乙烯的纳米颗粒和元素镍的纳米颗粒的聚四氟乙烯超疏水涂层的上表面的非晶聚四氟乙烯的涂层。

23. 一种制备球状琼脂糖珠粒的方法,所述球状琼脂糖珠粒具有约10至约180 μm 的体积

平均粒径,所述方法包括以下步骤:提供包括含有多个通孔的金属膜的设备,其中所述金属膜是镍并且涂覆有超疏水涂层,其中第一体积与所述膜的第一侧接触,并且第二体积与所述膜的第二侧接触,所述第一体积包括琼脂糖溶液,所述第二体积包括与所述琼脂糖溶液不混溶的液体;在足以形成多个琼脂糖液滴的条件下,使所述琼脂糖溶液通过所述通孔分散进入与所述琼脂糖溶液不混溶的液体中,其中在所述第一体积进入所述第二体积的出去的位置处提供剪切力,剪切方向基本上垂直于所述第一体积的出去的方向,并且所述剪切力通过使所述膜相对于所述第二体积位移来提供;以及使分散在所述第二体积中的所述琼脂糖液滴硬化,从而形成琼脂糖珠粒。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述超疏水涂层是聚四氟乙烯膜。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中聚四氟乙烯涂层包括聚四氟乙烯的纳米颗粒。

26. 根据权利要求24所述的方法,其中所述超疏水涂层包括聚四氟乙烯的纳米颗粒和元素镍的纳米颗粒。

27. 根据权利要求24所述的方法,其中所述超疏水涂层通过化学沉积施加至所述膜。

28. 根据权利要求23所述的方法,其中在所述琼脂糖溶液通过所述通孔分散之前将其加热。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中将所述琼脂糖溶液加热至约80和90°C之间。

30. 根据权利要求28所述的方法,其中将分散的琼脂糖液滴冷却至约20°C。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中使所述液滴以约均匀的速度经200和250分钟之间的时间从约80°C冷却至约20°C。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述液滴与以约均匀的速度经15和20分钟之间的时间冷却的液滴相比,具有更高的孔隙率。

33. 一种制备球状琼脂糖珠粒的方法,所述球状琼脂糖珠粒具有约10至约180 μm 的体积平均粒径,所述方法包括以下步骤:提供包括含有多个通孔的金属膜的设备,其中所述金属膜是镍并且涂覆有超疏水涂层,其中使水性琼脂糖溶液与所述膜的第一侧接触,并且使矿物油与所述膜的第二侧接触;在足以形成多个琼脂糖液滴的条件下,使所述琼脂糖溶液通过所述通孔分散进入所述矿物油中,其中在所述琼脂糖溶液进入所述矿物油的出去的位置处提供剪切力,剪切方向基本上垂直于所述琼脂糖溶液的出去的方向,并且所述剪切力通过使所述膜相对于所述矿物油位移来提供;以及使分散在所述矿物油中的所述琼脂糖液滴硬化,从而形成琼脂糖珠粒。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述超疏水涂层是聚四氟乙烯膜。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中聚四氟乙烯涂层包括聚四氟乙烯的纳米颗粒。

36. 根据权利要求34所述的方法,其中所述超疏水涂层包括聚四氟乙烯的纳米颗粒和元素镍的纳米颗粒。

37. 根据权利要求33所述的方法,其中所述超疏水涂层通过化学沉积施加至所述膜。

38. 根据权利要求33所述的方法,其中在所述琼脂糖溶液通过所述通孔分散之前将其加热。

39. 根据权利要求38所述的方法,其中将所述琼脂糖溶液加热至约80和90°C之间。

40. 根据权利要求39所述的方法,其中将分散的琼脂糖液滴冷却至约20°C。

41. 根据权利要求40所述的方法,其中使所述液滴以约均匀的速度经200和250分钟之

间的时间从约80℃冷却至约20℃。

42. 根据权利要求41所述的方法,其中所述液滴与以约均匀的速度经15和20分钟之间的时间冷却的液滴相比,具有更高的孔隙率。

使用超疏水膜通过振动喷射生产均匀的聚合物珠粒的方法

技术领域

[0001] 本发明一般涉及球状聚合物珠粒的制备,并且更特别地,涉及使用超疏水膜通过振动喷射的具有基本上均匀粒度的球状聚合物珠粒的制备。

背景技术

[0002] 直径在约1-300 μm 尺寸范围内的球状聚合物珠粒可用于多种应用。例如,此类聚合物珠粒已用于各种色谱应用中,作为离子交换树脂用基质,用于较大尺寸的聚合物颗粒的制备的品种,用于血细胞计数器的校准标准,气溶胶仪器,在污染控制装备中,以及在其它用途中作为照相乳液用间隔物。

[0003] 然而,遗憾的是,使用已知方法制备均匀尺寸的聚合物珠粒通常不适合大规模生产。典型地,聚合物珠粒可通过借助于将有机单体相作为液滴分散在装备有搅拌器和其中单体与所得聚合物基本上不溶的水相的容器中的悬浮聚合制备。随后将分散的单体液滴在连续搅拌下聚合(参见,例如美国专利第3,728,318号;第2,694,700号;和第3,862,924号)。聚合物珠粒还通过经由毛细管孔将液体有机单体混合物“喷射”至水相或气相中来制造。例如,如在美国专利第4,444,961号;第4,666,673号;第4,623,706号和第8,033,412号中描述的,然后将单体液滴输送至发生聚合的反应器中。然而,这些常规的方法,例如搅拌分批聚合,经常生产显示出大粒度分布的珠粒产物,这主要由于悬浮的单体液体的不可控的聚结和/或破裂的问题。现有的喷射方法还遭受高成本和粒度小于300 μm 的产物的低产出。例如,板喷射法(plate jetting methods)具有低的整体生产率,并且在振动产生步骤期间受到较大能量损失的限制。而且,需要喷射入气态介质中的方法要求非常精密的装备和复杂的聚合物形成方法。用于使用金属或玻璃烧结的或电铸的膜(electro-formed membrane)生成微细液滴的错流膜(cross flow membrane)的使用适合于小规模应用,但是对于商业操作不可行。此外,错流膜的每单位面积的低生产率需要复杂和庞大的装备,这是不可靠的,并且要求高资金和操作成本。期望优选镍或镀镍的金属板或罐形状的膜(can-shaped membrane)用于振动喷射。然而,在此类板是相对长寿命的同时,久而久之已知它们在使用过程中经历磨损。这样的磨损改变膜孔的构造和几何形状,并且增加单体上的非均匀拉力(drag),导致不一致的、不均匀的珠粒生产和增加的能量成本。因此,本发明的一个目的是提供一种具有耐用表面的金属膜,其提供较长使用寿命而不恶化。生产聚合物珠粒的其它喷射方法描述在美国专利9,028,730和9,415,530中。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种用超疏水膜使用振动喷射制备具有均匀粒度和窄的粒度分布的均匀尺寸的球状聚合物珠粒的方法。特别是,该聚合物珠粒由水溶性(亲水性)物质例如琼脂糖和其它胶凝化的天然亲水胶体(hydrocolloids)如壳多糖、果胶、明胶、结冷胶(gellan)、纤维素、藻酸盐、卡拉胶、淀粉、黄原胶等制成。此外,可以使用胶凝化的合成聚合物,例如PVA、(聚醋酸乙烯酯)、PVP(聚乙烯吡咯烷酮)和PEG(聚乙二醇)。此外,可以使用

可聚合的水溶性单体例如丙烯酸等。如本文使用的,这些原料的每一种可互换地称为形成“聚合物”或“亲水胶体”。这些原料中,优选琼脂糖。琼脂糖珠粒作为提供例如色谱介质中的基底(base)是有用的。琼脂糖耐酸、碱和溶剂,是亲水性的,具有高孔隙率和大量的用于官能化的羟基。参见美国专利7,678,302。

[0005] 因此,本发明的一个实施方式旨在制备具有约15-约200 μm 体积平均粒径(D50)的均匀的球状聚合物珠粒的方法。该方法包括提供具有包含多个孔的金属膜的双壁式圆筒状设备。第一体积进入两个膜壁之间的环,第二体积与包围环的膜的两个外壁接触。第一体积包括分散相,例如可聚合单体相或亲水胶体溶液。第二体积包括与分散相不混溶的悬浮相。在足以形成分散相的液滴的条件下,使第一体积经由孔分散至第二体积中。在第一体积进入第二体积的出去的位置处提供剪切力。剪切方向基本上垂直于第一体积的出去的方向。然后使分散在第二体积中的分散相液滴聚合(或者交联或胶凝),形成期望的聚合物珠粒。

[0006] 在另一个实施方式中,本发明提供以具有约10-约300 μm 的粒度的聚合物珠粒的形式的聚合产物,其中至少约70%的珠粒具有珠粒的平均粒度的约0.9-约1.1倍的粒度。

[0007] 在另一个实施方式中,本发明提供用于通过振动喷射生产均匀的聚合物珠粒的膜,该膜包括具有多个孔并且涂覆有超疏水涂层的金属板,其提供具有较长使用寿命的耐用的磨损表面,并且还提供更均匀的聚合物珠粒特性。

[0008] 本发明另外的优点、目的和特征在接下来的说明书中部分地阐述并且对于本领域技术人员将变得显而易见。

附图说明

[0009] 参照以下附图描述本发明的非限制性和非穷举性的实施方式。为了更好地理解本发明,将结合附图参考以下详细描述,其中:

[0010] 图1是说明本发明的反应器单元的示意图。

[0011] 图2是说明本发明的罐形状的膜的示意图。

[0012] 图3是说明本发明的膜孔的示意图。

[0013] 图4是说明根据本发明的一个实施例的聚合物珠粒的粒度分布的图。

[0014] 图5是说明根据本发明的一个实施例的聚合物珠粒的粒度分布的图。

[0015] 图6是说明根据本发明的一个实施例的聚合物珠粒的粒度分布的图。

具体实施方式

[0016] 要理解的是,本文描述的本发明不局限于描述的特定方法、方案和试剂,因为这些可变化。还要理解的是,本文使用的术语仅用于描述特定实施方式的目的,并不旨在限制本发明的范围。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域内的普通技术人员通常理解的相同的含义。任何与本文描述的那些相似或相当的方法和材料可用于本发明的实践或试验中。

[0017] 本文引用或提及的所有出版物,包括所有专利,专利申请和其它专利与非专利出版物为了至少其被引用的目的而通过参考并入本文;包括例如,为了公开或描述可用于本发明的材料的方法。本文不解释为承认出版物或其它参考文献(包括仅在“本发明的背景技术”部分引用的任何参考文献)为相对于本发明的现有技术或例如由于现有发明而使本发

明不具有早于此类公开的资格。

[0018] 本领域技术人员将理解本文显示的数值是近似值。一般来说,除非另有说明,术语例如“约”和“大约”包括在所示值的20%以内,更优选在10%以内,并且甚至更优选在5%以内。

[0019] 现在更具体地参考附图,图1描述了具有射流形成膜18的反应器单元20,该射流形成膜18与连接至贮存器(reservoir)2的进给管17相连接。用于使膜18振动的振动器包括振动器8,该振动器8引入进给管17。按使振动器8以通过振荡信号发生器产生的频率来振动的方式,通过电接触使振动器连接至可变频率(振荡)的电信号发生器(未显示)。在图2中,膜18包括含有分散相(可聚合单体或亲水胶体)的环30。膜18通过进给管17供给分散相。膜18还悬浮在含有与分散相不混溶的液体的悬浮介质的液相16中。膜18构造为双壁罐或包括具有连续侧壁的圆筒状外部件和具有包围环的连续侧壁圆筒状内部件的圆筒的形状。如图2所示,内部件的侧壁在内部与外部件的侧壁间隔开,并且包括遍及外壁高度的恒定直径。内部件的侧壁和外部件的侧壁包括连续的上部边缘(rims)和底部边缘,并边缘连接以在该内部件和外部件之间形成气密隔间(compartment)。膜18的内外壁包括通孔(或孔)32。膜18的圆筒状双壁形状确保在膜18上的每个孔32中获得相等的力/加速度(acceleration)。这对于确保均匀珠粒的生成是必要的。

[0020] 在操作中,分散相包括含有一种或多种可共聚合单体的混合物,或一种或多种可共聚合单体或亲水胶体(例如右旋糖(dextrose)和琼脂糖,(多糖))或其它凝胶形成化合物(例如PEG、PVA)与非可聚合材料(如惰性致孔材料或孔形成材料,预聚物等)的混合物的相,将分散相通过贮存器2引入至进给管17,并沉积(或填充)在膜18中的环30中。以迫使分散相以足以形成具有流动特性的射流(jets)的速度通过膜18的孔32进入液相16中的速度,将分散相进给至进给管17中,以形成多个分散相液滴21。分散相液滴直接生成至反应器单元20中。

[0021] 随着分散相射流流入液相16中,以将射流破裂为液滴的频率激发射流。通常,使用适当的条件激发膜18以制备基本上均匀尺寸的液滴。术语“基本上均匀”指的是液滴显示出具有小于约30%或约10,15,20,25或约29%的变动系数(即,总体的标准偏差除以总体平均值)的粒度分布。优选小于约15%的变动系数。在本发明的另一个实施方式中,珠粒的约70%或约90%具有珠粒的平均体积粒径的约0.90和约1.1倍的体积粒径。

[0022] 液滴形成的具体条件取决于多种因素,特别是所得液滴和所得球状聚合物珠粒的期望尺寸和均匀性。通常,分散的珠粒液滴优选地制备为具有小于约20%、更优选小于约15%的粒度分布的变动系数。最优选地,单体液滴的粒度的变动系数小于约10%。形成分散相液滴后,随后的分散相的聚合或凝胶形成使用如下的条件进行:所述条件不引起显著的聚结或额外的分散并且将导致具有使得至少50体积%具有珠粒平均粒径的约0.9-约1.1倍的粒径的粒度的球状聚合物珠粒的形成。有利的是,至少约60体积%、优选70体积%、更优选至少约75体积%的珠粒显示此类粒度。本发明还提供具有约1 μ m-约300 μ m之间的体积平均粒径(即,基于颗粒单位体积的平均直径)的球状聚合物珠粒。本发明的聚合物珠粒的平均体积直径优选在约1 μ m和约300 μ m之间,更优选在约10-约180 μ m或约35-约180 μ m之间,以及在约40 μ m-约180 μ m,约100-约160 μ m的额外的优先范围。体积平均粒径可由任何常规方法例如,使用光学成像、激光衍射或电区感测(electrozone sensing)测量。电区感测涉及浸渍

在导电性水溶液中的颗粒样品的分析。在溶液中是以口 (orifice) 的形状形成的阳极和阴极。通过压力将颗粒泵送通过口。随着每个颗粒通过口并引起电场中的干扰,其取代一定量的液体。干扰的程度对应于颗粒的尺寸,并且通过测量阻抗变化的数目和大小,可以追踪颗粒分布。还可以使用光学显微镜或通过使用其它常规技术例如在美国专利第4,444,961号中描述的那些来测量粒径。

[0023] 关于本发明的各种元件,射流形成膜18可以包括在使得形成具有层流特性的分散相的一个射流或多个射流的条件下分散相可通过的任何装置。尽管膜18可由具有多个孔的板或类似装置构成,但优选如图2所示膜18包括包围环的双壁罐形状。使用罐形状的膜使得在反应器中占用相对小的体积,并且还提供均匀的液滴的高生产率生成,范围为每 cm^2 的膜0.006-0.6kg/小时。例如,对于6×16厘米的罐膜 (can membrane),生产率可以为3kg/hr至高达300kg/hr。膜18还可以是烛、螺旋卷绕、或扁平的形式。包围膜18的环的外壁包含多个通孔32。例如,膜可以包括遍及膜的表面每 cm^2 约200-约40,000个、优选1,500-4,000个孔。膜孔的形状可以改变。例如,孔的形状可为圆筒状或圆锥状。图3是说明本发明的圆锥形膜孔42的示意图。在另一个实施方式中,孔为狭缝形状。在该实施方式中,狭缝包括至少1:2、优选1:3的狭缝宽度与狭缝长度的宽长比。狭缝宽度与狭缝长度的宽长比可在1:2-1:100的范围内。膜孔可通过任何常规方法制作。例如,膜孔可通过钻孔或电铸来制作。膜孔优选通过在适当的芯轴上电镀镍或化学镀镍来电铸。电铸膜的使用使得能够有各种孔径和实质上具有需要的任何间距的形状。这给出了微调液滴尺寸和实现具有明确限定的粒度分布的聚合物珠粒的高产量的可能。与机械钻孔相对的电铸 (electroforming) 使得每单位面积具有更多数量的孔的圆孔的产生。在本发明的一些实施方式中,膜孔垂直于表面。在另一个实施方式中,膜孔以角度,优选40度-50度的角度定位。孔32的直径范围为小于约 $1.0\mu\text{m}$ -约 $100\mu\text{m}$,优选 $10\mu\text{m}$ - $50\mu\text{m}$,其中直径指的是具有最小直径的开口42的截面。每个开口的直径主要由分散相液滴的期望的尺寸决定。典型地,期望的液滴尺寸将从约5-约 $300\mu\text{m}$,更典型地从约25-约 $120\mu\text{m}$,最典型的从约40-约 $110\mu\text{m}$ 变化。尽管将产生该尺寸液滴的孔径取决于各种因素,包括分散相的物理性能如粘度、密度和表面张力,以及振动激发的条件,但是典型地,使用约1至约 $100\mu\text{m}$ 、更典型地约10至约 $45\mu\text{m}$ 的孔径。

[0024] 膜18中的多个孔32彼此间隔开一定的距离,使得均匀尺寸的单体液滴的形成和所得液滴的稳定性不受层流和相邻射流的液滴形成的影响。通常,当从每个通道 (passage) 的中心测量距离时,当通道以每个开口直径的至少约1.2-5倍的距离与最近的通道隔开时,由相邻射流形成的液滴之间的相互作用不显著。类似地,当在反应器或收集槽中使用多个膜时,将膜的间隔和排列定位以使得液滴的形成不受相邻膜的液滴形成的干扰。

[0025] 尽管膜18可由包括金属、玻璃、塑料或橡胶的各种材料来制备,但优选使用穿孔的金属膜。膜可以基本上是金属的,或全金属的。膜还可以含有耐化学性的金属,例如贵金属或不锈钢,或可用化学试剂预处理。用于本发明的合适的材料和膜构造,例如公开在国际公开号W02007/144658中,其全部内容通过参考并入本文。在一个实施方式中,膜可由镍制成或是镀镍的,并涂覆有超疏水涂层。

[0026] 超疏水涂层可通过在镀镍溶液中使用例如PTFE (聚四氟乙烯) 亚微米 (例如,纳米) 珠粒涂覆,并通过化学沉积施加至膜上而施加至膜的表面 (包括围绕膜的孔的表面和具有膜的孔的表面)。此类涂层可任选进一步用非晶氟塑料例如Teflon® AF 1600 (CAS 37626-13-

4) 涂覆。

[0027] 振动由以能够激发分散相射流以使得分散相射流破裂成液滴、优选普遍均匀尺寸的液滴的频率而振荡或振动的任何装置来提供。振动激发在分散相进入悬浮相的出去的位置处引起横跨膜的均匀的剪切力。该剪切力被认为中断通过膜的分散相流动,产生液滴。剪切力可通过藉由振动、旋转、脉冲或振荡移动使膜迅速位移来提供。剪切方向基本上垂直于分散相出去的方向。具有横切振荡力的孔开口提供足够的振动加速度,以将在孔开口处形成的射流破碎成液滴。膜的振动频率可为使用市售的振动激发器的10Hz至20,000Hz,并且如果使用如由Electro Dynamic shaker、Permanent magnet shaker或Piezo electro-cell提供的压电激发器,可高达500,000Hz。振动的典型频率为10Hz-20000Hz,优选20-100Hz。合适的振幅值在约0.001至约70mm的范围内。

[0028] 对于悬浮聚合方法,分散相包括在通过膜形成液滴时形成遍及悬浮介质分散的不连续相的一种或多种可聚合单体。本发明的可聚合单体是当单体在液体中分散时充分不溶于液体(或含有表面活性剂的液体)而形成液滴的可聚合单体或者两种或更多种可共聚合单体的混合物。有利的是,可聚合单体是使用悬浮聚合技术可聚合的单体。此类单体在本领域内是公知的,并且描述在例如E.Trommsdorff等,Polymer Processes,69-109(Calvin E.Schildknecht,1956)中。

[0029] 水溶性可聚合单体也包括在本发明的范围内。例如,本发明考虑在水中形成水溶液的单体的使用,其中所得溶液充分不溶于一种或多种其它悬浮液体,通常是水不混溶的油等,使得单体溶液在其分散在液体中时形成液滴。代表性的水溶性单体包括可使用例如由美国专利第2,982,749号描述的常规油包水悬浮(即,反相悬浮)聚合技术聚合的单体,包括烯键式不饱和羧酰胺类如丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、富马酰胺和乙基丙烯酰胺(ethacrylamide);不饱和羧酸和酸酐的氨基烷基酯;烯键式不饱和羧酸,如丙烯酸或甲基丙烯酸等。用于本文的优选的单体是烯键式不饱和羧酰胺类,特别是丙烯酰胺,和烯键式不饱和羧酸,如丙烯酸或甲基丙烯酸。

[0030] 亲水胶体和凝胶形成化合物也包括在本发明的范围内。例如,本发明考虑在水中形成水溶液的琼脂糖的使用,其中所得溶液充分不溶于一种或多种其它悬浮液体,通常是水不混溶的油等,使得琼脂糖或凝胶形成化合物溶液在其分散在液体中时形成液滴。代表性的水溶性亲水胶体包括使用文献中良好描述的任何装置并使用本领域公知的技术可形成为凝胶的分散相。按照可得的出版物并使用本领域公知的技术完成随后的如上形成的凝胶珠粒的交联。

[0031] 分散相中存在的单体的量将改变。在一个实施方式中,分散相包括足够的液体以溶解单体。在另一个实施方式中,单体包含小于约50重量%的分散在水相中的总单体。优选地,单体包括约30至50重量%的分散在凝胶聚合物的水相中的单体。在另一个实施方式中,当存在致孔剂时,单体包括小于约30重量%的总单体/水相。优选地,单体包括约20至35重量%的分散在大孔聚合物的水相中的单体。

[0032] 尽管通常单体可以使用通过紫外光或加热或这些方法的组合的自由基引发来聚合,但在本发明中优选使用化学自由基引发剂。还可以使用自由基引发剂,例如过硫酸盐、过氧化氢或氢过氧化物。典型地,有机引发剂与干燥单体的比例为约0.1至约8%,或约0.5至约2重量%,优选约0.8至约1.5重量%。

[0033] 液体或悬浮相是含有与可聚合单体或分散相不混溶的悬浮液体的介质。典型地,当分散相包括水溶性单体或亲水胶体的溶液时,水不混溶的油用作悬浮相。此类水不混溶的油包括,但不限于,卤代烃如二氯甲烷,优选具有约4至约15个碳原子、包括芳香族和脂肪族烃的液态烃或其混合物,如庚烷、苯、二甲苯、环己烷、甲苯、矿物油和液体石蜡。

[0034] 有利地选择悬浮相的粘度以使得单体液滴可以容易地贯穿悬浮相移动。通常,当悬浮相的粘度高于或基本上近似于(例如,相同的数量级)分散相的粘度时,容易实现液滴的形成并且促进液滴贯穿悬浮介质的移动。优选地,悬浮介质在室温下具有小于约50厘泊单位(cps)的粘度。小于10cps的粘度值是优选的。在一个实施方式中,悬浮相的粘度为分散相粘度的约0.1至约2倍。

[0035] 适合用于本发明的水不混溶油悬浮相的粘度调节剂的例子包括,但不限于乙基纤维素。

[0036] 典型地,悬浮相还含有悬浮剂。本领域技术人员已知的悬浮剂例子是具有低于5的HLB(亲水亲油平衡值)的表面活性剂。优选地,水相中悬浮剂的总量为0.05%至4%,并且更优选地,为0.5%至2%。

[0037] 可聚合单体液滴通过使单体相通过膜的多个孔32而分散于悬浮相中来形成。通过膜的线性单体流速可从1-50cm/s变化,优选40,30,20,或小于10cm/s。单体液滴可通过泵送或通过施加压力(或压力和泵送的组合)而送入悬浮相中,从而将分散相送入悬浮相中,优选通过泵送。在一个实施方式中,施加的压力在0.01至4bar,并且优选0.1至1.0bar的范围内。在另一个实施方式中,使用活塞或类似的装置例如隔板(diaphragm)将分散相送入悬浮相中。

[0038] 有利地搅动或搅拌聚合反应容器20以防止聚合期间单体液滴的显著聚结或额外的分散。通常,选择搅动条件以使通过搅动不显著地改变单体液滴的尺寸,反应容器中单体液滴不显著地聚结,悬浮液中不发展显著的温度梯度,以及基本上防止在反应容器中形成可聚合而形成大块聚合物的单体的集合体(pools)。通常,这些条件可通过使用搅动器(桨),例如在Bates等人,"Impeller Characteristics and Power,"*Mixing, Vol. I*, V.W.Uhl and J.B.Gray,Eds,由Academic Press,New York(1966)出版,第116-118页中描述的来实现。优选地,如Bates等人的第116-118页中描述的,搅动器是锚式或门式,或是“圈”式或“打蛋器”式。更优选地,如图1所示,搅动器的杆延长至穿过悬浮液表面,从而防止在悬浮液表面上形成单体聚集体。

[0039] 聚合完成时,所得聚合物珠粒可通过常规的技术例如过滤来回收。然后回收的珠粒可被进一步加工。

[0040] 在另一个实施方式中,已经发现聚合物珠粒的冷却速度可影响最终珠粒的孔隙率。为了提供受控的温度变化,参考图1,珠粒在反应器20中形成后,它们在悬浮液用管道输送至脉冲流量泵22。然后将悬浮液通过活塞流反应器24输送,其在预定的时间内降低温度并且由此使珠粒硬化。在收集容器28中收集离开活塞流反应器24的硬化的珠粒26。

[0041] 本发明的方法和组成提供由可聚合单体,特别是使用悬浮聚合技术可聚合的单体制备均匀尺寸的球状聚合物颗粒的高效并且高生产率的方法。

[0042] 以下实施例用于更充分地描述使用上述发明的方式,以及说明进行本发明的各个方面的最佳方式。要理解的是,这些实施例绝不用于限制本发明的范围,而是为说明的目的

展示。

[0043] 实施例

[0044] 实施例1

[0045] 具有超疏水表面的膜的制备

[0046] 将每 cm^2 具有约1500个孔、每个孔直径为 $16\mu\text{m}$ 、由电铸 (electroforming) 形成的镍板制作成双壁圆筒状罐形状 (“罐”)。然后将罐通过在10%氢氧化钠溶液中浸泡30分钟,随后水洗来清洁。然后将罐浸泡在5%柠檬酸溶液中30分钟,随后水洗。然后将清洁后的罐在室温下浸泡在磷镍水溶液中 (镍 $80\text{g}/1$ ($70\text{--}90\text{g}/1$) 磷 $25\text{g}/1$ ($20\text{--}30\text{g}/1$)) 1分钟。将罐转移至保持在 85°C 下的含有PTFE化学镀镍溶液的槽中并且保持电镀10–30分钟。(来自Caswell Europe)。然后将罐在超声波水浴中用超声清洗,并且在 160°C 下干燥2小时。然后将罐在甲苯浴中洗涤3次,然后在 60°C 下干燥1小时。然后将PTFE涂覆的罐在环境温度下浸泡于在Fluorinert FC-70,电子液体 (electronic liquid) (从3M Performance Materials, St. Paul, MN获得) 中的0.5%Teflon AF溶液 (Sigma Aldrich CAS 37626-13-4) 中2小时。然后将该Teflon AF涂覆的罐用纯的Fluorinert FC-70冲洗,并且最终在 160°C 下干燥2小时。

[0047] 实施例2

[0048] 均匀的琼脂糖珠粒 ($82\mu\text{m}$ 体积平均直径) 的制备

[0049] 使用图1所示的设备构造制造均匀粒度的琼脂糖珠粒。在中性pH下制备琼脂糖相 (分散相), 其含有:

[0050]	蒸馏水	1.8 kg
	琼脂糖	84.5 g

[0051] 连续 (悬浮) 相由矿物油SIPMED 15和在其中的1.5%的SPAN 80非离子表面活性剂 (失水山梨糖醇油酸酯) 组成。

[0052] 分散的单体相在室温下在3升带有桨顶置式搅拌器 (paddle overhead stirrer) 的夹套反应釜中通过琼脂糖在水中的悬浮液来制备。温度升高至 90°C , 并在该温度下搅拌90分钟。然后将温度降至 80°C 。(其为注射温度)。然后将分散相以 $16\text{ml}/\text{min}$ 的流速进给至膜。

[0053] 本实施例中使用的膜为 $4\times 4\text{cm}$ (L/d) 镍基超疏水膜 (纯镍), 其含有约250,000个连接悬浮相和分散相的 $16\mu\text{m}$ 的圆锥形通孔。然后使用齿轮泵使分散相以 $16\text{ml}/\text{min}$ 的速度通过膜而进入悬浮相中。随着琼脂糖相分散在悬浮相中, 将膜振动激发至频率 21Hz 和振幅 2.6mm , 在悬浮相中形成多个琼脂糖液滴。在足以悬浮液滴而不改变液滴尺寸的搅拌下将所得液滴乳液进给至5升的玻璃反应器烧瓶中。然后将反应器冷却至 20°C 。从油相分离琼脂糖珠粒并洗涤该珠粒后, 记录以下性质: 体积平均粒径为 $82\mu\text{m}$; 均匀性系数为1.28; 以及分布的SPAN为0.44。SPAN定义为 $(D_{90}-D_{10})/D_{50}$ 或 90% 体积的珠粒的直径减去 10% 体积的直径除以 50% 体积的珠粒的直径, 以提供无量纲归一化平均粒径分布范围 (spread) 或量 (yield)。

[0054] 实施例3

[0055] 均匀的琼脂糖珠粒 ($63\mu\text{m}$ 体积平均直径) 的制备

[0056] 除了膜振动的频率为 21.5Hz 以及振幅为 3mm 之外, 重复实施例2。从油中分离琼脂

糖珠粒并洗涤后,记录以下性质:体积平均粒径 $63\mu\text{m}$;均匀性系数1.20;以及SPAN=0.32。

[0057] 实施例4

[0058] 均匀的琼脂糖珠粒 ($71\mu\text{m}$ 体积平均直径)的制备

[0059] 除了膜振动的频率为21Hz以及振幅为2.8mm之外,重复实施例2。从油中分离琼脂糖珠粒并洗涤后,记录以下性质:体积平均粒径 $71\mu\text{m}$;均匀性系数1.29;以及SPAN=0.45。

[0060] 对于具有相同浓度的琼脂糖溶液的标准搅拌的分批乳化的结果与实施例4的结果一起显示在表1中。将搅拌的分批珠粒经过40和 $120\mu\text{m}$ 筛进行筛分。通过库尔特计数器(Coulter Multisizer)测量的两者的体积尺寸分布显示在图4中。

[0061] 表1

[0062]

	D50	UC	Span = $(d_{90}-d_{10})/d_{50}$
	μm		
罐喷射的	71	1.25	0.38
用 $40\mu\text{m}$ 和 $120\mu\text{m}$ 筛筛分的搅拌的分批乳化	78	1.35	0.63

[0063] 实施例5

[0064] 除了膜振动的频率为21.5Hz以及振幅为2.8mm之外,重复实施例2。从油中分离琼脂糖珠粒并洗涤后,记录以下性质:体积平均粒径 $66\mu\text{m}$;均匀性系数1.23;以及SPAN=0.35。

[0065] 对于具有相同浓度的琼脂糖溶液的标准搅拌的分批乳化的结果与实施例5的结果一起显示在表2中。将珠粒经过40和 $120\mu\text{m}$ 筛进行筛分。通过显微镜测量的所有三者的体积尺寸分布显示在表2和图5中。

[0066] 表2

	搅拌的批次	40-120 μm 筛分的搅拌的 批次	喷射的珠粒
[0067] D2.5, μm	19	45	51
D5, μm	24	48	54
D10, μm	32	52	56
D20, μm	43	59	61
D50, μm	69	76	66
D60, μm	77	82	69
D70, μm	87	88	72
D80, μm	98	94	75
D90, μm	112	103	80
D95, μm	126	110	84
D97.5, μm	143	116	89
范围 90%, μm	102	63	30
范围 95%, μm	125	72	38
UC	2.43	1.57	1.23
SPAN	1.16	0.67	0.35

[0068] 实施例6

[0069] 具有疏水膜和超疏水膜的均匀的琼脂糖珠粒的制备

[0070] 使用疏水处理和超疏水处理后的一个40×40mm的罐。最初在环境温度下将纯镍膜浸泡于在Fluorinert FC-70电子液体(从3M Performance Materials, St. Paul, MN获得)中的0.5%Teflon AF溶液(Sigma Aldrich CAS 37626-13-4)中2小时。然后将该Teflon AF涂覆的罐用纯的Fluorinert FC-70冲洗,并且最终在160°C下干燥2小时。

[0071] 生产一批后,将膜从Teflon AF剥离,并且如实施例1中描述的进行超疏水处理。

[0072] 通过疏水和超疏水性膜使用相同的振动条件(24Hz,振幅3mm,且注射速度14ml/min)用于乳化。

[0073] 乳化的结果显示在表3中。通过疏水膜注射约一小时后,PSD变宽,形成更大的液滴,并且最终PSD变得实质上差于用超疏水膜获得的PSD。对于超疏水膜的分布的均匀性系数(UC)为1.26,但对于疏水性膜,其为1.60。

[0074] 表3

[0075]

Run	超疏水膜	疏水膜
计数的珠粒	2801.0	2742.0
D2.5, μm	42.13	53.88
D5, μm	43.88	65.6

D10, μm	45.38	71.6
D20, μm	48.88	80.9
D50, μm	54.63	107
D60, μm	57.38	115
D70, μm	58.88	134
D80, μm	61.38	149
D90, μm	65.63	165
D95, μm	68.13	203
D97.5, μm	71.63	224
范围90%, μm	24.3	138
范围95%, μm	29.5	164
UC	1.264	1.60
SPAN	0.371	0.882

[0076] 表3的结果通过图表显示在图6中。

[0077] 实施例7

[0078] 将活塞流反应器用于可控的液滴凝固

[0079] 在本实施例中,使相同的条件下使用相同膜生产的两批液滴通过具有不同的冷却温度分布(profile)的活塞流反应器。在第一种情况中,经15-20分钟从80°C冷却至20°C。然而,在第二种情况中,液滴经200-250分钟被冷却至20°C。通过尺寸排阻色谱法测试所得多孔琼脂糖珠粒的孔隙率。测量列于表4中的蛋白质的分配系数(partition coefficient)。快速冷却比缓慢冷却提供更小的分配系数,因此快速冷却珠粒的孔隙率更小。

[0080] 表4

[0081]

	MW	快速冷却	缓慢冷却
甲状腺球蛋白	669000	0.45	0.55
铁蛋白	440000	0.57	0.65
牛血清白蛋白	67000	0.72	0.75
核糖核酸酶A	13700	0.87	0.86

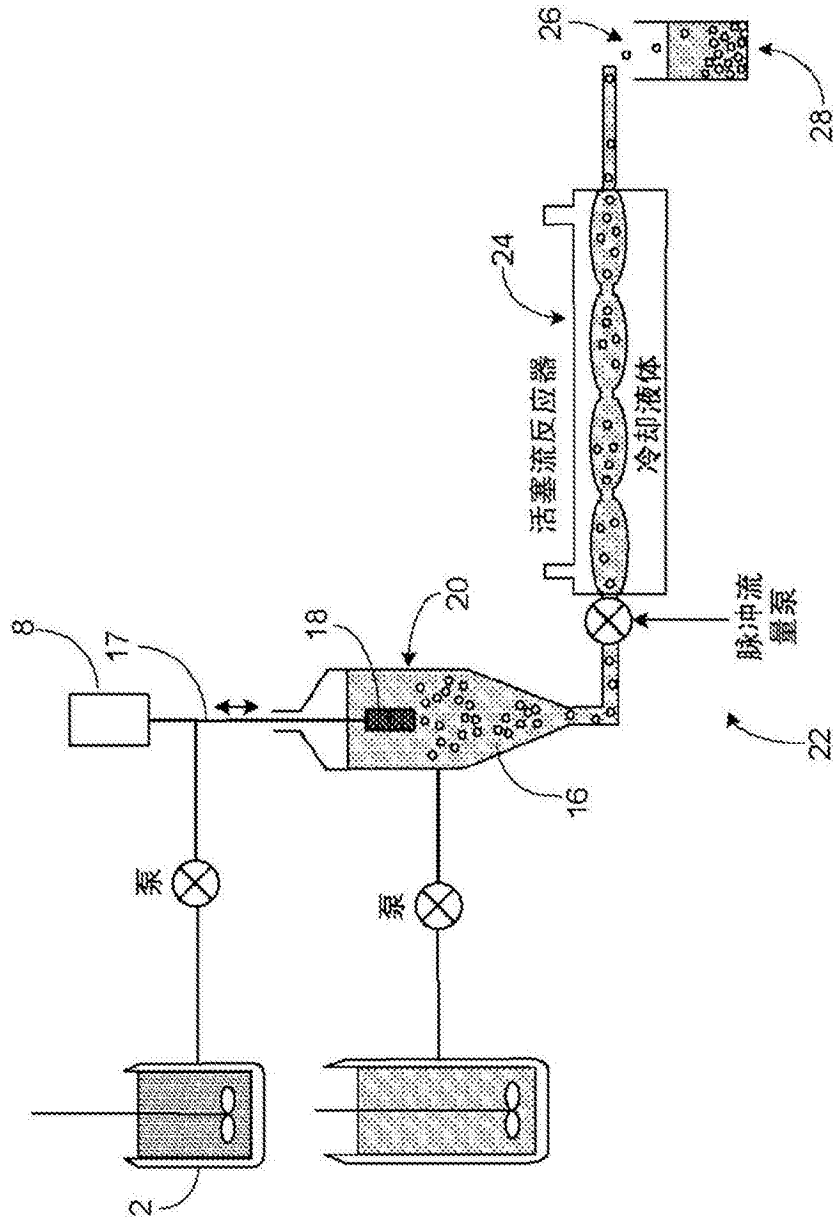


图1

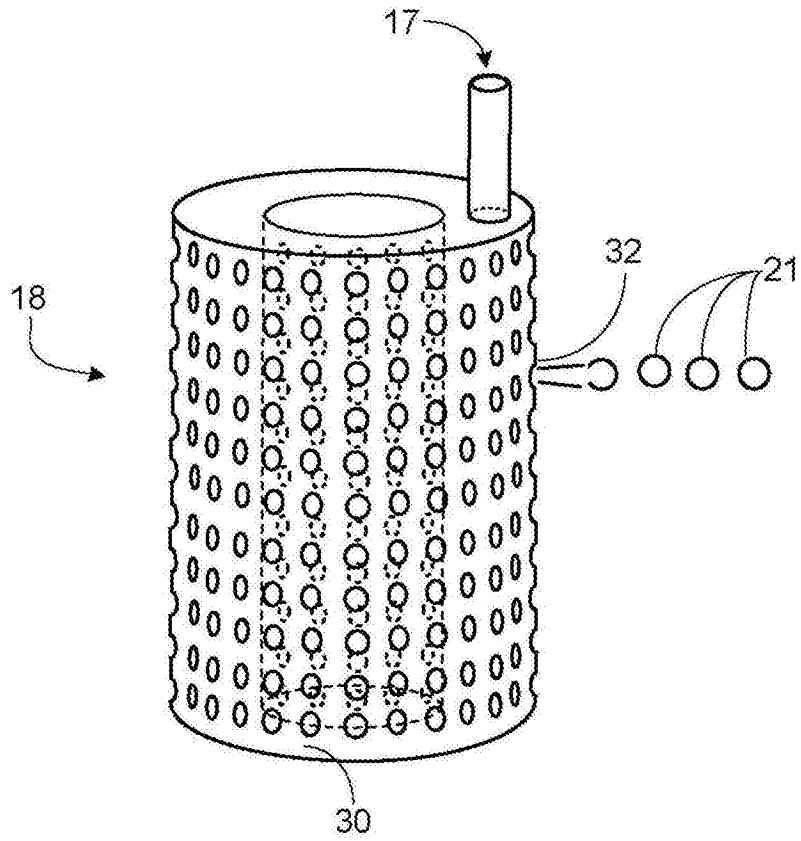


图2

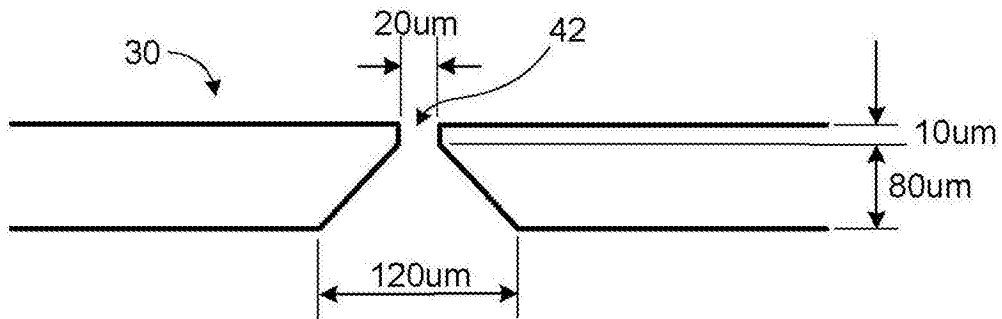
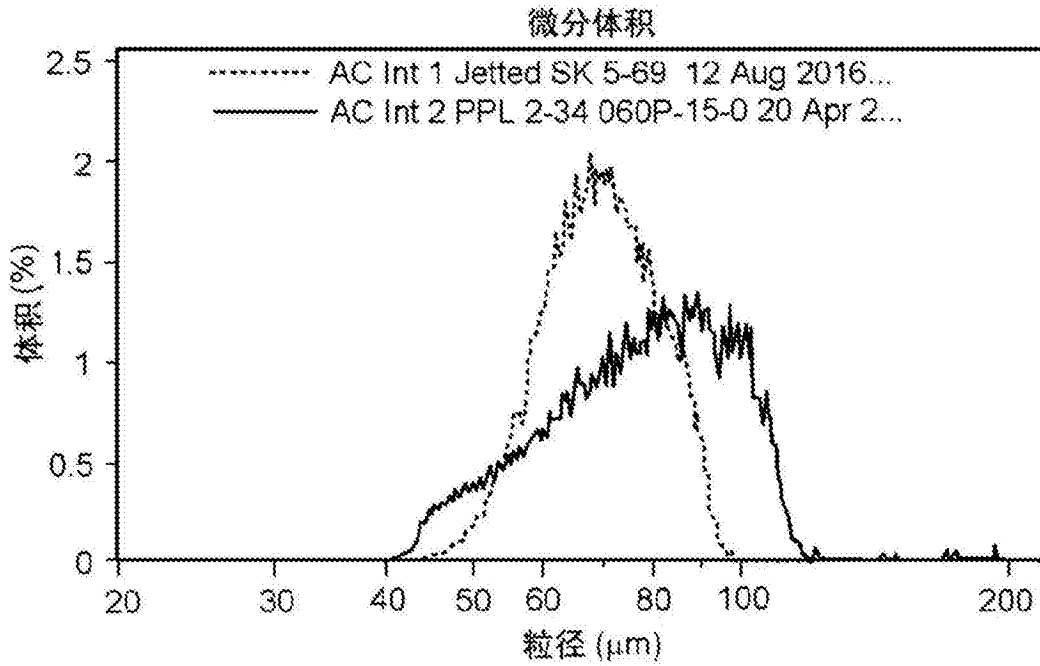


图3



体积统计(算术)

AC Int 1 Jetted SK 5-69... 12 Aug 2016...

从20.00 μm至200.0 μm计算

体积: 5.175*10⁵ μm³

平均值: 70.41 μm S.D.: 11.51 μm

中值: 69.69 μm C.V.: 16.3%

众数: 67.51 μm

d₁₀: 57.23 μm d₅₀: 69.69 μm d₉₀: 84.87 μm

>10% >25% >50% >75% >90%

84.67 μm 77.66 μm 69.69 μm 62.61 μm 57.23 μm

图4

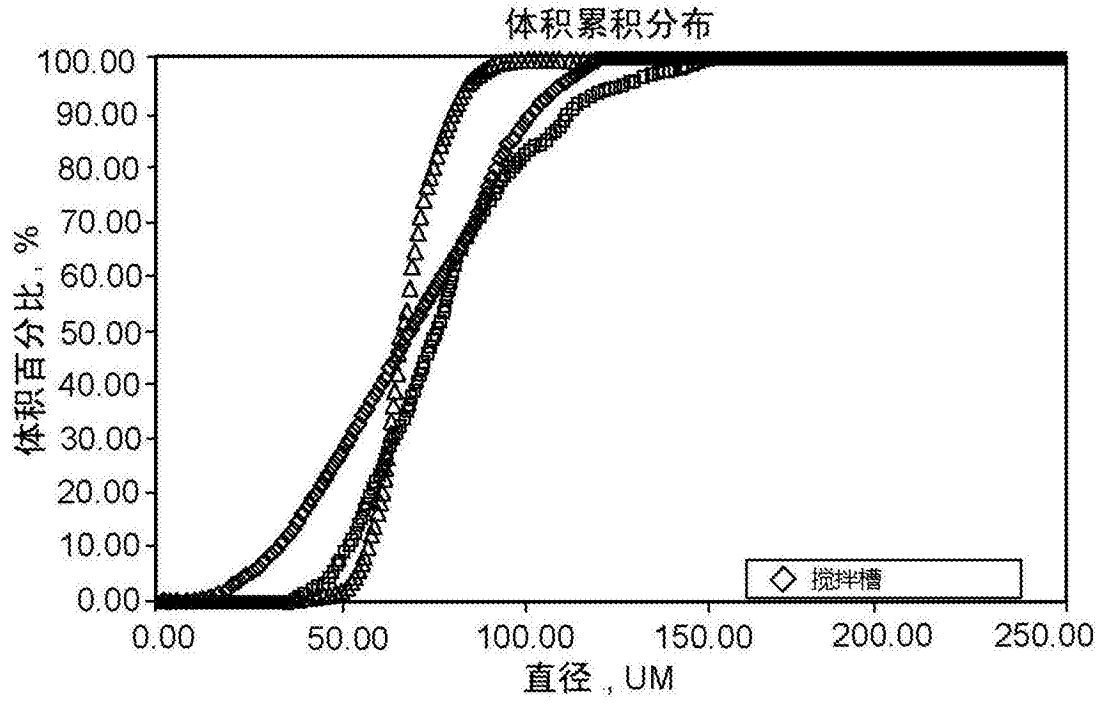


图5

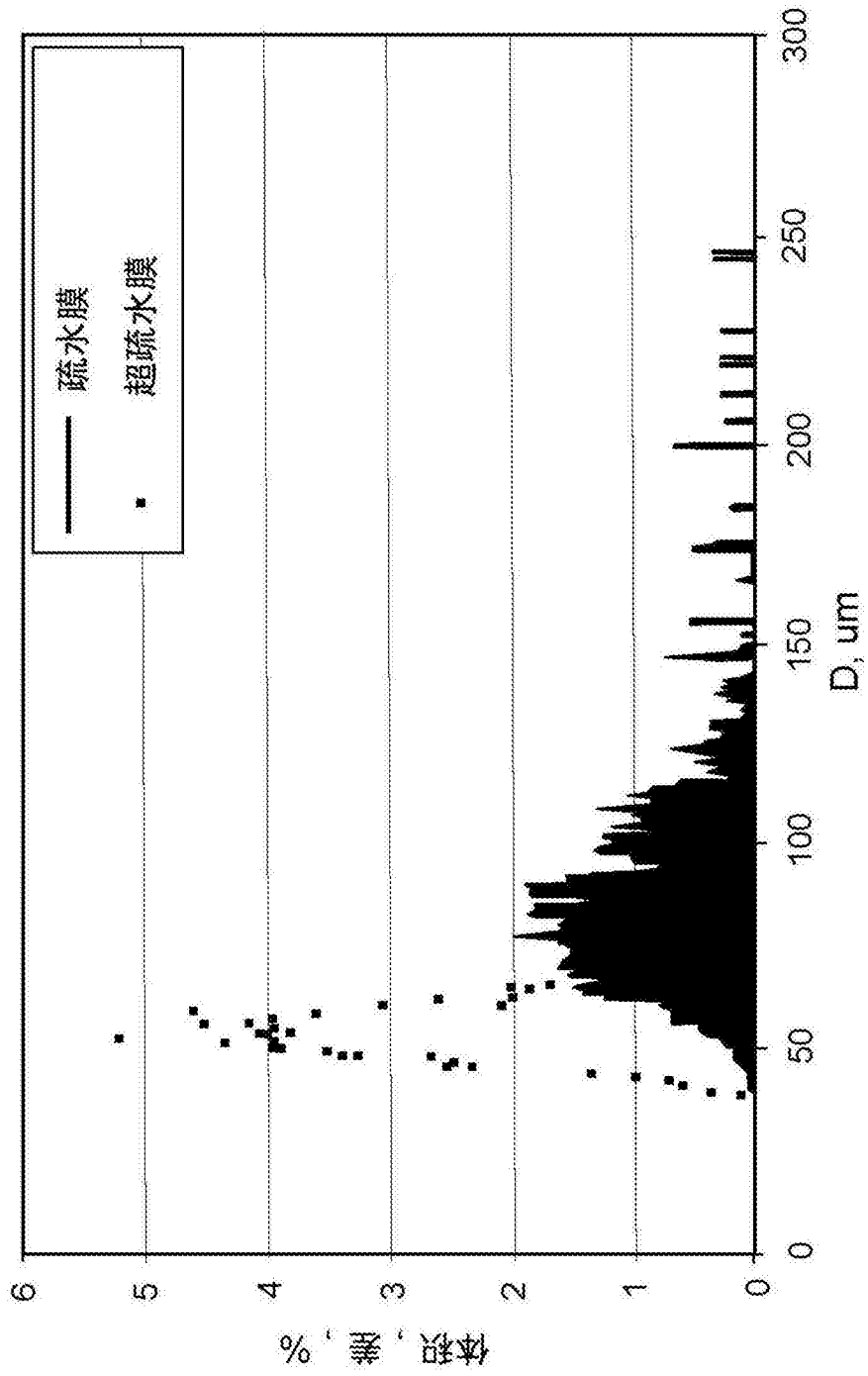


图6