



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105765672 A

(43)申请公布日 2016.07.13

(21)申请号 201480065534.0

(22)申请日 2014.12.03

(30)优先权数据

13195723.5 2013.12.04 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.05.31

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/076404 2014.12.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/082540 EN 2015.06.11

(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 C.赛德尔 J.C.博莱 S.雷克利斯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 唐华东 石克虎

(51)Int.Cl.

H01F 1/00(2006.01)

G08F 257/02(2006.01)

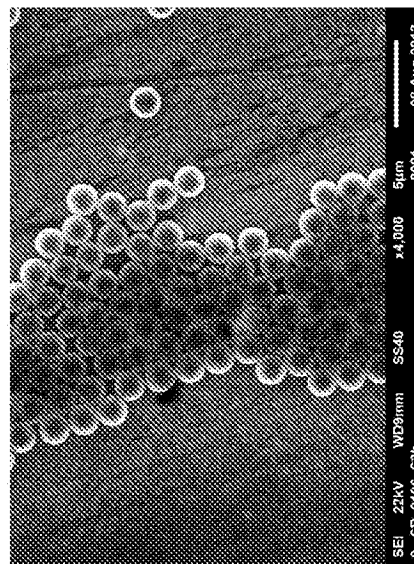
权利要求书2页 说明书11页 附图1页

(54)发明名称

用于产生磁性单分散聚合物颗粒的改进方法

(57)摘要

本文公开了用于产生磁性聚合物颗粒的简化方法,所述方法包括以下步骤:(a)提供具有以下组分的组合物,自由基可聚合的液体单体,可溶于所述单体中的自由基引发剂,空间稳定剂,和在与所述单体可混溶的载体流体中包含表面活性剂涂覆的胶体磁性颗粒的铁磁流体;(b)从与所述单体不可混溶的极性溶剂和步骤(a)的组合物制备乳液;(c)将种子聚合物颗粒加入所述乳液,混合以形成接种的乳液并孵育所述接种的乳液,由此溶胀所述种子聚合物颗粒;(d)活化所述自由基引发剂并在溶胀的种子聚合物颗粒中聚合所述单体;由此产生所述磁性聚合物颗粒。作为该方法的结果,可以提供单分散磁性颗粒。该颗粒特征在于磁性材料的均匀分布以及不存在磁铁浸出。



1. 用于产生磁性聚合物颗粒的方法,所述方法包括以下步骤:
  - (a) 提供具有以下组分的组合物,
    - i. 自由基可聚合的液体单体,
    - ii. 可溶于所述单体中的自由基引发剂,
    - iii. 空间稳定剂,和
    - iv. 在与所述单体可混溶的载体流体中包含表面活性剂涂覆的胶体磁性颗粒的铁磁流体;
  - (b) 从以下制备乳液:
    - A. 与所述单体不可混溶的极性溶剂,和
    - B. 步骤(a)的组合物;
  - (c) 将种子聚合物颗粒加入所述乳液,混合以形成接种的乳液并孵育所述接种的乳液,由此溶胀所述种子聚合物颗粒;
  - (d) 活化所述自由基引发剂并在溶胀的种子聚合物颗粒中聚合所述单体;由此产生所述磁性聚合物颗粒。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中在步骤(a)中,所述单体选自乙烯基芳香族单体、丙烯酸单体、乙烯基酯单体、乙烯基醚单体、聚乙烯基单体和它们的混合物。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述单体选自乙烯基苯、二乙烯基苯、亚苯基甲基丙烯酸酯、亚苯基二甲基丙烯酸酯和它们的混合物。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中在步骤(a)中的组合物中,所述液体单体是溶解于选自以下的疏水性溶剂中的单体:丙烷、丁烷、环丁烷、戊烷、环戊烷、庚烷、己烷、环己烷、十四烷、苯、甲苯、二甲苯、甲基异丙基苯、异丁酸异丁酯和它们的混合物。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中在步骤(a)中,所述自由基引发剂选自2,2'-偶氮二(2-甲基丁腈)、偶氮二异丁腈、偶氮-双二甲基戊腈、二枯基过氧化物、枯烯氢过氧化物、苯甲酰基过氧化物、二苯甲酰基过氧化物、月桂酰基过氧化物、叔丁基氢过氧化物、二叔丁基过氧化物、叔丁基-过氧化苯甲酸酯、叔丁基-过氧新戊酸酯、二辛酰基过氧化物和它们的混合物。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中在步骤(a)中,所述空间稳定剂选自聚(N-乙烯基吡咯烷酮)、(羟丙基)纤维素、聚(丙烯酸)、聚(二甲基硅氧烷)、聚(异丁烯)、聚(12-羟基硬脂酸)、聚(甲基丙烯酸2-乙基己酯)、十二烷基硫酸钠、聚山梨酯,特别是吐温20、吐温80、司盘80和司盘85,和它们的混合物。
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中在步骤(b)中,所述极性溶剂选自水、甲醇、乙醇和它们的混合物。
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中在步骤(b)中,所述极性溶剂形成所述乳液的连续相。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中在步骤(a)中,所述铁磁流体的载体流体包含所述单体。
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中在步骤(a)中,所述铁磁流体中的表面活性剂包含自由基可聚合的化合物。
11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中在步骤(c)之后和步骤(d)之前,将

自由基清除剂加入所述乳液的极性液相。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述自由基清除剂选自水溶性碘化盐,特别碘化钠或碘化钾,水溶性醛,特别是葡萄糖,和它们的混合物。

## 用于产生磁性单分散聚合物颗粒的改进方法

[0001] 本公开涉及从聚合物种子颗粒开始制备单分散聚合物颗粒。本文公开了用于产生磁性聚合物颗粒的简化方法,所述方法包括以下步骤:(a)提供具有以下组分的组合物,自由基可聚合的液体单体,可溶于所述单体中的自由基引发剂,空间稳定剂,和在与所述单体可混溶的载体流体中包含表面活性剂涂覆的胶体磁性颗粒的铁磁流体;(b)从与所述单体不可混溶的极性溶剂和步骤(a)的组合物制备乳液;(c)将种子聚合物颗粒加入所述乳液,混合以形成接种的乳液并孵育所述接种的乳液,由此溶胀所述种子聚合物颗粒;(d)活化所述自由基引发剂并在溶胀的种子聚合物颗粒中聚合所述单体;由此产生所述磁性聚合物颗粒。作为该方法的结果,可以提供单分散磁性颗粒。该颗粒特征在于磁性材料的均匀分布以及不存在磁铁浸出。磁性颗粒得到广泛使用,例如用于选择性细胞分离和用于微生物学和分子生物学中的免疫磁性分离。

### [0002] 背景

所谓“连续接种乳液聚合”技术是聚合物颗粒的活化溶胀的方法。重要的是,该方法允许制备可预测大小为直径1至100  $\mu\text{m}$ 的单分散球形珠(Ugelstad J.等人, Blood Purif.11 (1993) 349-369)。聚合物颗粒可以从许多不同的单体材料制备,并且具有各种形态,包括大孔结构。WO 2000/61647公开了用于制备单分散聚合物颗粒的方法,所述单分散聚合物颗粒通过使单体与包含单分散可溶胀种子聚合物/低聚物的水分散体接触且在空间稳定剂存在的情况下引发聚合而形成。所得溶胀的种子颗粒特征在于颗粒模式直径。

[0003] 多孔珠形成包含磁性氧化铁作为小颗粒(例如存在于珠的孔体积中)的可磁化单分散聚合物颗粒的基础。为此,WO 2000/61647提到用磁性涂层涂覆单分散聚合物颗粒作为溶胀和聚合步骤后的后续步骤的概念。但是,US 4,707,523具体公开了制备单分散聚苯乙烯微粒。在一个示例性方法中,通过在包含水、环己烷、苯乙烯、二乙烯基苯、苯甲酰基过氧化物和十二烷基硫酸钠的搅拌乳液中溶胀聚苯乙烯种子颗粒而使所述种子颗粒生长至较大大小。在允许溶胀发生的特定量时间之后,升高混合物的温度,由此开始聚合过程,所述聚合过程再发生一定量时间。所得聚苯乙烯微粒随后用浓 $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$ 硝化,由此用 $-\text{NO}_2$ (硝基)基团官能化聚合物。此类官能化的聚合物颗粒最后在 $\text{HCl}$ 存在的条件下与 $\text{Fe}$ 粉反应,由此用硝基使铁氧化。反应导致氧化铁沉积于聚苯乙烯微粒的表面上以及颗粒中可存在的孔的可及表面上。值得注意的是,US 4,707,523的方法由三个分开的主要步骤构成 - (i)生成单分散颗粒,(ii)硝化所述颗粒,和(iii)金属氧化物沉积。硝化步骤需要使用侵蚀性化学品,因此需要相当复杂的设备用于较大规模的安全常规合成。

[0004] EP 1 391 899 A1公开了用于产生磁性聚合物颗粒的另一种方法。首先,提供了疏水性聚合物颗粒如聚苯乙烯颗粒的粉末,其可以通过连续接种乳液聚合方法的方式作为单分散聚合物颗粒而获得。该文献公开了形成胶体分散体(所述分散体包含提供的颗粒)、进一步细分磁性材料(例如,铁磁流体的形式)和能够渗透聚合物颗粒的非极性有机溶剂的第一步。因此,将所述成分混合以形成胶体分散液,其孵育导致疏水性粉末的溶胀。在溶胀期间,所述聚合物颗粒吸入磁性材料。在后续步骤中,去除非极性有机溶剂,例如通过蒸发或萃取的方式,由此导致捕获磁性材料的聚合物颗粒。值得注意的是,EP 1 391 899 A1公

开了可能需要重复进行该方法。因此,该方法可能需要进一步的努力,以实现以期望的量和/或期望的再现性摄取磁性材料。

[0005] US 4,339,337公开了用于制备乙烯基芳香族聚合物的磁珠的方法,所述方法包括将细分磁性材料分散于可聚合的乙烯基芳香族单体的溶液中、将所得分散体置于水中的悬浮液中和使单体聚合的步骤。该文件中公开的示例性方法显示产生具有不同大小的磁性颗粒。该文件似乎没有提到单分散颗粒。

[0006] US 4,358,388公开了用于制备磁性-聚合物胶乳的方法。将磁性带电荷的颗粒分散于包含有机可溶的引发剂和有机单体组分如乙烯基芳香族单体的有机相中。将该分散体与含有乳化剂的水溶液混合并均质化。然后实现聚合以形成磁性聚合物胶乳。在一个实施方案中,可以在临聚合之前或聚合期间加入有机单体组分。

[0007] 本文报道的公开内容的目标是建立简单、快速和可重现的方法,以产生磁性聚合物颗粒,所述磁性聚合物颗粒是单分散的且含有定义量的磁性材料,其中所述磁性材料均匀分布于所述聚合物颗粒的整个体积中。此外,一个目标是提供包裹所述磁性材料、使得浸出大大降低或基本上不存在的磁性聚合物颗粒。

#### [0008] 概述

该目标通过提供用于产生磁性聚合物颗粒的方法来实现,所述方法包括以下步骤:(a)提供具有以下组分的组合物,自由基可聚合的液体单体,可溶于所述单体中的自由基引发剂,空间稳定剂,和在与所述单体可混溶的载体流体中包含表面活性剂涂覆的胶体磁性颗粒的铁磁流体;(b)从与所述单体不可混溶的极性溶剂和步骤(a)的组合物制备乳液;(c)将种子聚合物颗粒加入所述乳液,混合以形成接种的乳液并孵育所述接种的乳液,由此溶胀所述种子聚合物颗粒;(d)活化所述自由基引发剂并在溶胀的种子聚合物颗粒中聚合所述单体;由此产生所述磁性聚合物颗粒。

#### [0009] 详述

本文公开的教导的主要思想是溶胀聚合物种子颗粒,所述聚合物种子颗粒由无支链聚合物链的形式或具有低程度的支化(即, $< 5\%$  [w/w]要素交联聚合物链)的单体聚合而得,所述种子颗粒具有较低的 $\mu\text{m}$ 至 $\text{nm}$ 范围内的直径;如本文报道的改进方法描述了用磁性可聚合流体溶胀种子颗粒(具体是稳定化的具有有利地选择的 $< 30\text{ nm}$ 的直径的超顺磁性核心-颗粒,并悬浮于单体溶液中 - 有或没有溶剂化剂的帮助下。具有进一步很大的优势,该单体是两种或更多种可聚合单体物质的混合物,所述可聚合单体物质之一能够在聚合过程中充当交联剂或支化剂,并有利地以 $> 5\%$  [w/w]的浓度存在。

[0010] 新方法由此导致已经聚合的种子颗粒在可磁化单体溶液中的独特溶胀,并因此导致不仅化学、而且机械稳定(无铁浸出)的微米大小范围内的颗粒。此外,可以获得单分散磁性聚合物颗粒。

[0011] 对于本公开的目的,某些术语如本文如下定义。在本公开中的定义和引用的参考文献中的定义冲突的情况下,以本公开为准。

[0012] 如本文所使用,术语“包含”是指可以利用不影响最终结果的其他步骤和其他组分。术语“包含”涵盖表述“由...组成”和“基本上由...组成”。单数标识符如“该(the)”、“一(a)”或“一(an)”的使用不旨在单独限于使用单组分,而是可以包括多种组分。例如,除非另有说明,表述“一种化合物”具有“一种或多种化合物”的含义。术语“和/或”是指所列要素中

的一种或所有或所列要素的任何两种或更多种的组合。范围在本文中用作描述在该范围内的各个和每一值的简写(例如,1至5包括1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5等)。该范围内的任何值可被选作该范围的终点。如本文所使用,术语“室温”,除非另有说明,是指典型实验室的环境温度,这通常是大约标准环境温度和压力(SATP, 25°C, 100 kPa)。如本文所使用,“纯化的”或“分离的”化合物是指该化合物已经从形成其的反应混合物分开。

[0013] 术语“物质”不仅涵盖纯的材料或化合物,而且涵盖两种或更多种材料或化合物的混合物。动词“混合(mix)”或“混合(mixing)”表示合并和混合两种或更多种物质的动作,导致产生物质的“混合物”。

[0014] 如本文所使用,术语“疏水性”描述物质排斥水的特征,并且所述特征使得该物质水不溶或水不可混溶。疏水性物质因此涵盖相反可溶于非极性溶剂中的非极性化合物。因此,术语“疏水性”表示疏水性物质的水/极性溶剂不可混溶或水/极性溶剂不可溶的特性,无论是液体还是固体。由于它们排斥水以及其他极性化合物、特别是极性溶剂如但不限于C1和C2醇类的倾向,极性溶剂中的液体疏水性物质经常聚集在一起以形成胶束。与上述一致,术语“疏水性溶剂”涵盖作为水不可混溶的液体的所有溶剂。该术语还涵盖与水可混溶的溶剂不可混溶的溶剂。“水可混溶的”、“亲水性的”或“极性的”(这些术语理解为同义)溶剂与“水不可混溶的”或“疏水性的”(这些术语再次理解为同义)溶剂形成双相混合物。同时,水可混溶的溶剂在任何浓度或溶剂/水比率是水溶性的,产生均匀,即,单相的溶液。

[0015] 如果,在与第二液体物质接触并混合后,一定量的第一物质(该物质是固体或液体)溶解以与第二液体物质形成均匀混合物,则该量的第一物质在第二液体物质中是“可溶性的”。

[0016] 术语“不溶性的”是指固体第一物质当与液体第二物质接触并混合(没有实质量的第一物质变得溶于液体第二物质)时保持固相的倾向。尽管如此,可以存在略微可溶量的第一物质,实际上可以溶解于液体第二物质中。因此,考虑到非常低溶解度(这可能是事实),对于本公开的目的,术语“不可溶的”,通常就液体第二物质而言定义固体第一物质的特性,表示第一物质在第二物质中具有0-10 g/kg,即0-1% [w/w],具体地0-0.7% [w/w],更具体地0-0.5% [w/w],更具体地0-0.2% [w/w],更具体地0-0.1% [w/w],甚至更具体地0-0.05% [w/w]的残余溶解度的特性。

[0017] 如果第一和第二液体物质能够以任何比率混合而无两相分离,则它们被理解为“可混溶的”。

[0018] 术语“不可混溶的”是指第一和第二液体物质当与彼此接触并混合时形成分开的液相的倾向。通常,疏水性液体物质和亲水性液体物质或水当与彼此接触时是“双相的”,即两种液体物质在合并之后形成两种分离相。尽管不可混溶的特性意味着没有实质量的第一物质溶解于第二物质中,但可以有略微可溶量可以实际上溶解于相反相中。例如,甲苯(甲苯)实质上不溶于水,且甲苯和水的混合物通常显示相分离。尽管如此,在室温和其它环境条件下,约0.5 g甲苯的量可溶于1 kg水中。因此,考虑到非常低溶解度(这可能是事实),对于本公开的目的,术语“不可混溶的”,通常就液体第二物质而言定义液体第一物质的特性,表示第一物质在第二物质中具有0-10 g/kg,即0-1% [w/w],具体地0-0.7% [w/w],更具体地0-0.5% [w/w],更具体地0-0.2% [w/w],更具体地0-0.1% [w/w],甚至更具体地0-0.05% [w/w]的残余溶解度的特性。因此,根据该定义,如果疏水性液体物质于亲水性液体物质中

的溶解度,或者反之亦然,为0-1% [w/w]、0-0.7% [w/w]、0-0.5% [w/w]、0-0.2% [w/w]、0-0.1% [w/w]或0-0.05% [w/w],则疏水性液体第一物质与亲水性液体第二物质是不可混溶的。

[0019] 根据溶解性和/或可混溶性,混合第一和第二物质(其中至少一种是液体)导致具有两相或更多相的非均匀混合物或仅由单一液相组成的均匀混合物。

[0020] 术语“分散体”在其最广泛意义上通常被理解为异质混合物,也就是说包含多于一相(即,包含“分散相”和“连续相”)的组合物。分散体的特定、但非限制性的实例是两相固体/液体混合物和双相液体/液体混合物。在最广泛的意义上,分散相的物质被成分开的隔室、液滴或颗粒,即由连续相与彼此分开的分离实体。由于相同原因,连续相代表吞没分散相的颗粒、液滴或其他隔室的不间断实体。在“悬浮液”的具体实施方案中,分散相由作为连续相分散于液体中的细分固体颗粒组成。其中分散相是液体第一物质且连续相是液体第二物质的分散体被称为“乳液”,因此是分散体的另一个具体实施方案。乳液可以通过接触和混合两种或更多种液体(其中至少两种是不可混溶的)而形成。通常且具体地,对于本公开的目的,连续相是液体。术语“乳液”还包括两种不可混溶的液相(其中之一包含胶体)的混合物。在这方面,术语“胶体”表示以在环境条件下在给定时间量、具体在1小时至24小时的时间间隔内实质上完全防止微粒物质免于沉降或沉淀的方式分散于连续介质内的精分微粒物质的混合物。对于本公开的目的,胶体的非限制性实例是如本文所述的铁磁流体。

[0021] 在进一步具体实施方案中,分散体可以包含液体物质中的精分的固体颗粒。液体物质本身可以由单一液体化合物组成;或者,所述液体物质可以包含两种或更多种液体化合物,其中彼此是可混溶的,或者其中至少两种化合物是不可混溶的,并且可以作为乳液存在。在后者情况下,分散体是三相的,并且包含作为第一不连续相的固体颗粒;作为乳液的液相包含第二不连续相和代表第三相的连续相。

[0022] 本文报道的第一方面是用于产生磁性聚合物颗粒的方法,所述方法包括以下步骤:

- (a) 提供具有以下组分的组合物,
  - i. 自由基可聚合的液体单体,
  - ii. 可溶于所述单体中的自由基引发剂,
  - iii. 空间稳定剂,和
  - iv. 在与所述单体可混溶的载体流体中包含表面活性剂涂覆的胶体磁性颗粒的铁磁流体;
- (b) 从(A)与所述单体不可混溶的极性溶剂和(B)步骤(a)的组合物制备乳液;
- (c) 将种子聚合物颗粒加入所述乳液,混合以形成接种的乳液并孵育所述接种的乳液,由此溶胀所述种子聚合物颗粒;
- (d) 活化所述自由基引发剂并在溶胀的种子聚合物颗粒中聚合所述单体;  
由此产生所述磁性聚合物颗粒。

[0023] 步骤(a)的组合物包含单体。术语“单体”在最广泛的意义上表示包含具有自由基聚合性的不饱和官能团的化合物。

[0024] 术语“单体”因此通常包括能够在自由基聚合的化学过程中变得共价连接至正在生长的聚合物链的单体。但是,该术语还包括(i)能够实现聚合物链的延长的单体以及(ii)

能够实现链延长和分支的单体。在后者情况下,单体包含两个或更多个具有自由基聚合性的不饱和官能团。术语“单体”还包括不同具体单体种类的混合物,例如乙烯基芳香族单体和丙烯酸单体的混合物。技术人员充分意识到此类混合物,并取决于所需的支化程度常规应用含有具有自由基聚合性的单一不饱和官能团的单体和含有具有自由基聚合性的两个或更多个不饱和官能团的其他单体的特定比率。

[0025] 在一个有利实施方案中,所述单体是烯属不饱和单体。此类化合物是本领域已知的且包括乙烯基芳香族单体、丙烯酸单体、乙烯基酯单体、乙烯基醚单体和聚乙烯基单体。乙烯基芳香族单体的实例可以选自苯乙烯、 $\alpha$ -甲基苯乙烯、乙烯基甲苯、 $\alpha$ -氯苯乙烯、邻-氯苯乙烯、间-氯苯乙烯、对-氯苯乙烯、对-乙基苯乙烯、苯乙烯磺酸钠和二乙烯基苯。丙烯酸单体的实例可以选自丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸环己酯、丙烯酸苯酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸己酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、 $\beta$ -羟基丙烯酸乙酯、 $\gamma$ -羟基丙烯酸丁酯、 $\delta$ -羟基丙烯酸丁酯、 $\beta$ -羟基甲基丙烯酸乙酯、 $\gamma$ -氨基丙烯酸丙酯和 $\gamma$ -N,N-二乙基氨基丙烯酸丙酯。乙烯基酯单体的实例可以选自甲酸乙烯酯、乙酸乙烯酯和丙酸乙烯酯。乙烯基醚单体的实例可以选自乙烯基甲基醚、乙烯基乙基醚、乙烯基-正丁基醚、乙烯基苯基醚和乙烯基环己基醚。聚乙烯基单体的实例可以选自二乙烯基苯、邻苯二甲酸二烯丙酯和邻苯二甲酸三烯丙酯。这些和其他合适的单体可单独使用或以它们两种或更多种的混合物的形式使用。可有利地用于实践本公开的教导的单体非限制性实例是乙烯基苯和二乙烯基苯的混合物。

[0026] 对于本公开的目的,所述单体是在一个实施方案中可以以纯形式作为液体提供的化合物。或者,可提供包含于溶液中的单体,其中溶剂具体地是疏水性溶剂。因此,在一个具体实施方案中,液体单体是溶解于疏水性溶剂、更具体地有机疏水性溶剂中的单体。因此,提供溶解于疏水性溶剂中的形式的一种或多种单体,也就是说,提供的溶液是均匀混合物。重要的是,所述疏水性溶剂不参与聚合过程,并且选择为不包含具有自由基聚合性的官能团。技术人员知道大量可与单体组合以形成均匀溶液的溶剂。在一个具体实施方案中,所述液体单体是溶解于选自以下的疏水性溶剂中的单体:丙烷、丁烷、环丁烷、戊烷、环戊烷、庚烷、己烷、环己烷、十四烷、苯、甲苯、二甲苯、甲基异丙基苯、甲基正戊基酮、异丁酸异丁酯和它们的混合物。

[0027] 技术人员理解,挥发性化合物像丙烷、丁烷和其他的任何应用需要压力受控的容器以实施如本文公开的教导,以便当提供以形成如本文公开的组合物时使此类化合物留在聚集的液体状态。

[0028] 本文公开的改进的连续的接种的乳液聚合方法包括用一种或多种自由基可聚合的单体溶胀种子颗粒、随后聚合单体的步骤。术语“自由基可聚合的”和“自由基地可聚合的”表示一种或多种单体可以在由自由基引发剂触发的自由基聚合的化学方法中聚合。

[0029] “自由基引发剂”是能够产生自由基种类、由此促进自由基反应的化合物。自由基引发剂通常拥有具有低键解离能的键。自由基引发剂在聚合物合成中是特别有用的。自由基引发剂的典型实例是卤素分子、偶氮化合物和有机过氧化物。在一个特定有利的实施方案中,所述自由基引发剂选自2,2'-偶氮二(2-甲基丁腈)、偶氮二异丁腈、偶氮-双二甲基戊腈、二枯基过氧化物、枯烯氢过氧化物、苯甲酰基过氧化物、二苯甲酰基过氧化物、月桂酰基过氧化物、叔丁基氢过氧化物、二叔丁基过氧化物、叔丁基-过氧化苯甲酸酯、叔丁基-过氧



新戊酸酯、二辛酰基过氧化物和它们的混合物。自由基引发剂的活化可通过暴露于合适的频率和能量含量的电磁辐射来实现。辐射包括热(红外线辐射)、UV光、 $\gamma$ 辐射和其他。可以使用任何疏水性自由基引发剂。在通过紫外线聚合的情况下,光聚合引发剂如但不限于 Irgacure<sup>®</sup> 2959选自已知的光聚合引发剂。

[0030] 活化的一种替代方式包括使用能够与自由基引发剂相互作用的催化剂。

[0031] 作为结果,自由基引发剂的活化通常每个具有低键解离能的单键产生一对自由基。各自由基随后与单体反应,由此开始自由基聚合的过程。由聚合过程导致的“聚合物”包括任何长度的均聚物和共聚物(包括低聚物);“共聚物”包括两种或更多种类型的可聚合单体的聚合物,并且因此包括三元共聚物、四元共聚物等,其包括无规共聚物。

[0032] 在一个具体实施方案中,所述液体单体充当自由基引发剂的溶剂。在另一个具体实施方案中,所述液体单体包含疏水性溶剂,并且在该情况下,所述疏水性溶剂还可以有利地充当自由基引发剂的溶剂。可选地且在另一个具体实施方案中,液体单体(具有或不具有疏水性溶剂)在极性液体中乳化,并且自由基引发剂以溶解形式存在于极性液体中。

[0033] 溶胀过程期间待并入种子聚合物颗粒的磁性颗粒最初作为铁磁流体提供。技术人员已知,铁磁流体是含有具有例如1至50 nm的大小的铁磁性或亚铁磁性颗粒(纳米颗粒)的胶体流体。对于本公开的目的,可以有利地用于本文所述的方法中的铁磁流体的颗粒的直径小于20 nm。通常,根据种子颗粒中的聚合物的结构且根据种子颗粒的溶胀发生的条件选择铁磁流体中的颗粒的大小。选择特定大小的磁性颗粒,以确保在溶胀过程期间磁性颗粒渗透整个种子聚合物颗粒。因此,发现通常1 nm至20 nm的颗粒大小适合于实施如本文公开的改进的连续接种乳液聚合方法。在一个更具体实施方案中,粒径为5nm至20nm,更具体地,具有选自1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20 nm的以[nm]计的大小的颗粒可以有利地用于实施如本文公开的教导。

[0034] 铁磁流体中包含且在本文公开的方法和组合物中使用的胶体铁磁性或亚铁磁性颗粒通常是超顺磁性,该特性由术语“磁性”所涵盖。在这方面,超顺磁性颗粒在一个具体实施方案中是特别有利的。磁性纳米颗粒可通过使具有氨的磁铁从铁盐的溶液沉淀出来而制备。

[0035] 因此,对于本公开的目的,铁磁流体在“载体流体”中包含胶体形式的磁性颗粒。载体流体是胶体的连续相且包含与液体单体可混溶的液体溶剂。通常,载体流体是疏水性溶剂,其不参与如本文公开的改进的连续接种的乳液聚合方法的聚合。

[0036] 通常,没有特定的辅助物质,磁性纳米颗粒的悬浮液自身是不稳定的。颗粒之间的磁性吸引,结合表面驱动的效果,如范德华力,将导致磁性相的快速凝聚和沉淀。为了防止颗粒凝聚,表面活性剂有利地用于不同的液体载体。作为胶体,铁磁流体因此包含“表面活性剂”,其表示降低载体流体和磁性颗粒之间的表面张力或界面张力的化合物。在铁磁流体中,表面活性剂涂覆颗粒,因此防止磁性颗粒的凝聚。在室温下,具有10 nm的平均直径的稳定的胶态磁性纳米颗粒通常在其载体流体中持续24小时或更长时间保持均匀分布。较大的颗粒显示渐增的沉积趋势。但是,该重力作用可通过搅动(例如搅拌)来抵消。

[0037] 许多铁磁流体中存在的示例性表面活性剂是油酸。适合于实施本文公开内容的铁磁流体是可商购的并且包括由SmartPhysik.de,柏林,德国提供的铁磁流体类型EFH1。在另一个具体实施方案中,充当铁磁流体中的稳定剂的表面活性剂能够参与自由基聚合反应。

该实施方案的表面活性剂包含具有一个或多个自由基可聚合的可及的乙烯基或丙烯酸官能团的化合物。在这方面,术语“可及的”表示可聚合的官能团能够与单体反应,尽管稳定剂化合物连接至胶体磁性物质。在本发明的上下文中,铁磁流体中的此类稳定剂化合物也称为“surf-mer”。

[0038] 作为如本文公开的方法的步骤(a)中提供的组合物的部分的“空间稳定剂”包括一种或多种化合物,其在两种不可混溶的液体物质的两相混合物中部分可溶于疏水性和亲水性组分两者中。乳化两种组分后,所述空间稳定剂减少两相再次分开的倾向,由此延长两相混合物的乳化状态。在一个具体实例中,在具有作为连续相的极性溶剂和作为不连续相的疏水性液体的乳液中,所述空间稳定剂通过稳定其空间距离而抑制或防止疏水性液滴的融合。在一个具体实施方案中,所述空间稳定剂可以防止两相混合物的相分离。有利的是,所述空间稳定剂选自聚(乙烯醇)、聚(丙烯酸)、聚(丙烯酰胺)、聚环氧乙烷、聚(N-乙烯基吡咯烷酮)、(甲基)纤维素、(乙基)纤维素、(羟丙基)纤维素、聚(丙烯酸)、聚(二甲基硅氧烷)、聚(异丁烯)、聚(12-羟基硬脂酸)、聚(甲基丙烯酸2-乙基己基酯)、十二烷基硫酸钠和它们的混合物。其中,聚合空间稳定剂,如聚(乙烯醇)和聚(N-乙烯基吡咯烷酮),可用于一个特别有利的实施方案中,特别是与十二烷基硫酸钠组合。

[0039] 在一个具体实施方案中,所述空间稳定剂以基于种子聚合物颗粒的 0.1%至100% [w/w]、特别是1%至20% [w/w]的量使用,并且所述自由基引发剂可以以基于单体的0.001至10% [w/w]、特别是0.01至0.5% [w/w]的量使用。

[0040] 作为结果,步骤(a)的具有单体、自由基引发剂、空间稳定剂和铁磁流体的组合物包含液相和颗粒相,且所述液相是实质上疏水的组合物。但是,组合物中的微粒相作为胶体包含。

[0041] 为了实施如本文报道的公开内容,根据步骤(a)的有利的组合物具有这样的粘度,其允许与和单体不可混溶的极性溶剂有效地形成乳液。因此,在具体实施方案中,根据步骤(a)的组合物在室温且在磁场(除了地球磁场以外)不存在的情况下的总粘度为0.5 mPa·s至1300 mPa·s。

[0042] 提供步骤(a)的组合物之后,进行乳化步骤(b)。为此,提供其他液相,其中所述其他液相是亲水性的并且能够与步骤(a)的组合物的液相形成均匀,即两相混合物;也就是说,亲水性液相包含极性、水可混溶的溶剂。在一个具体实施方案中,所述极性溶剂选自水、甲醇、乙醇和它们的混合物。其他具体实施方案包括多元醇如乙二醇、丙二醇、丁烷二醇、二甘醇、三甘醇和它们的混合物。水可混溶的有机溶剂可单独使用或以与水的液体混合物的形式使用。在液体混合物的情况下,优选的是,以尽可能大的量含有水,并且根据所用的单体和有机溶剂确定混合比。

[0043] 为了形成乳液,将步骤(a)的组合物与亲水性液相接触并混合,其中通过混合的方式获得乳液。在一个典型实施方案中,混合通过搅拌实现。

[0044] 在获得的乳液中,亲水性液相必须以足量存在,使得其形成乳液的连续相。因此,相对于步骤(a)的组合物的体积选择亲水性液相的体积,以提供足够体积以形成连续相。体积比还影响在乳化过程中形成的疏水相的液滴的大小。液滴大小也受搅拌剪切力应用于待乳化的组合物的强度的影响。决定液滴大小的另一个因素是乳液中的空间稳定剂的浓度。通常,所述空间稳定剂必须以高于其最小胶束形成浓度的量存在。通常,应用条件以形成乳

液中的稳定疏水液滴,其中所述极性溶剂形成乳液的连续相。

[0045] 如本文公开的产生磁性聚合物颗粒的方法是用于产生单分散聚合物颗粒的Ug连续接种乳液聚合elstad方法的改进变体。单分散颗粒特征在于相当均匀的大小,例如表示为平均粒径,其中直径变型的系数小于10%,特别是小于5%,且更具体地小于3%。通常,本领域中已知的是,可以通过使单体和聚合引发剂扩散入加入混合物的聚合物种子而在乳化双相混合物中产生聚合物颗粒。具有吸附单体的特性的种子溶胀,并且在引发聚合(例如通过加热以活化引发剂)之后,从溶胀种子产生较大的聚合物颗粒。本公开的作者发现,在特定条件下,聚合物种子不仅能够吸附单体和聚合引发剂,而且能够吸附磁性颗粒。因此,具有令人惊讶的优点,开发了简化方法,以便产生磁性颗粒,所述磁性颗粒是单分散的且含有可重现量的磁性材料,其中所述磁性材料在整个给定颗粒中均匀分布。还重要的是,不需要硝化步骤以进行本文公开的方法。

[0046] 如本文报道的方法包括形成接种的乳液(所述乳液包含与单体不可混溶的极性溶剂)和步骤(a)的组合物。也就是说,将种子聚合物颗粒加入乳液中并与之混合。在具体实施方案中,所述种子颗粒由步骤(a)的组合物中也存在的聚合单一单体化合物组成。在另一个具体实施方案中,所述种子颗粒由步骤(a)的组合物中也存在的两种或更多种单一单体化合物的聚合混合物组成。在又一个具体实施方案中,所述种子颗粒是聚合的非交联的(即,无支链)的苯乙烯的颗粒。在又一个具体实施方案中,所述种子颗粒是聚合的低交联的苯乙烯颗粒(即苯乙烯与0.5% [w/w]二乙烯基苯的支链共聚物)的颗粒。

[0047] 在所得混合物中,疏水性种子颗粒变得与连续相分离,并且在疏水性乳液液滴中分区。在给定时间间隔期间,使种子颗粒溶胀,即,吸附根据步骤(a)的包括单体(例如如例举的二乙烯基苯和苯乙烯)和胶体磁性颗粒的组合物。

[0048] 相对于组合物中存在并且能够由种子颗粒吸附的化合物的总量选择加入步骤(a)的特定组合物的种子颗粒的量。因此,可在经验基础上确定种子颗粒的具体合适的量。

[0049] 混合具有种子颗粒的乳液。通过搅拌的方式,实现种子颗粒和混合物中的其他组分的等同分布。重要的是,具有吸附单体的特性的种子颗粒本身是疏水性的。因此,示例性种子颗粒由乳液的疏水液滴容纳,由此使种子颗粒与步骤(a)提供的组合物接触。在与之接触后,种子颗粒开始吸附组合物并溶胀,即,在大小方面生长。吸附可以继续,直到液滴中最初存在的量的组合物被吸附。作为搅拌混合物、正在生长的颗粒的渐增惯性(对改变其运动或方向的抗性)、剪切力和其他影响的效果,正在生长的颗粒也可以变得与疏水液滴分离,由此中断吸附和溶胀过程。颗粒可以接触另一个液滴,并且吸附/溶胀过程继续。

[0050] 重要的是,溶胀过程不仅涉及吸附单体和自由基引发剂,而且同时吸附胶体磁性颗粒。因此,种子颗粒的溶胀导致种子颗粒的大小增大期间磁性颗粒的均匀分布。

[0051] 测量和选择疏水性溶剂(如果存在于步骤(a)的组合物中)、单体和载体流体的量,使得在溶胀过程期间,种子颗粒中最初存在的聚合物基质没有变得完全溶解,但作为支架保持完整,但扩大,并且包裹吸附的物质。

[0052] 在一个实施方案中,在溶胀过程结束时,步骤(a)的组合物中的所有物质都被吸附。

[0053] 或者,在另一个实施方案中,步骤(a)的组合物相对于种子颗粒容纳材料的容量过量存在。在该情况下,溶胀过程需要例如通过过滤从剩余组合物分离溶胀的颗粒。但是,存在其他分离方法,如但不限于离心和磁性分离。分离的颗粒随后再次分散于极性溶剂中,任

选地在表面活性剂存在的情况下,由此将疏水性物质限于单个颗粒。

[0054] 在随后的固定步骤中,活化自由基引发剂。通过触发自由基聚合,单体进行聚合。在具体实施方案中,所述单体是两种或更多种不同的自由基可聚合的化合物的混合物,其中在一个更具体实施方案中,所述自由基可聚合的化合物中的至少一种提供链延长和分支功能。聚合此类单体基本上导致与原始种子颗粒的聚合物材料交错的新生成的聚合物基质。在种子颗粒本身包含自由基可聚合的官能团的情况下,该基团也可以参与聚合反应。

[0055] 作为聚合的结果,生成聚合物的晶格,其现在稳定地缠绕铁磁流体的磁性纳米颗粒。也就是说,聚合步骤捕获已由种子颗粒与单体吸附在一起的物质。

[0056] 对于可再现的结果,聚合反应通常在受控的温度条件下进行,所述条件允许控制聚合反应发生的动力学。在示例性情况(涉及苯乙烯和二乙烯基苯的2,2'-偶氮二(2-甲基丁腈)-引发的聚合反应)下,自由基引发剂在60°C下被活化,并且在预定量的时间期间进行反应,包括在限定的时间点温度变化至70°C和80°C。

[0057] 完成聚合反应之后,获得磁性聚合物颗粒,所述磁性聚合物颗粒然后可以与聚合反应混合物分离,并且可以进一步纯化。但是,应注意,这些步骤是任选的,并且不代表如本文报道的增强的连续接种乳液聚合过程的必要和/或特定实施方案。因此,磁性颗粒可以通过不同的方法(如但不限于过滤、离心和磁性分离)与剩余的反应混合物分离。在许多情况下,施加磁场以固定颗粒是最简单的方法,因为剩下的液体可以容易地从磁性颗粒排出。一个或多个进一步用乙醇洗涤的步骤可特别用于从磁性聚合物颗粒去除残余的胶体磁性纳米颗粒。随后的用水洗涤的步骤去除聚合反应混合物中存在的物质的进一步残余痕迹。

[0058] 纯化的磁性聚合物颗粒可以干燥并作为干物质储存,或者它们可用于制备它们也可以储存于其中的悬浮液。

[0059] 而且,可以化学修饰和官能化磁性聚合物颗粒的聚合物部分。其非限制性示例是将链霉亲和素共价偶联至颗粒上的可及位点。

## 附图说明

[0060] 图1使用实施例1的程序获得的磁性颗粒;扫描电子显微照片,图片底部的白色条表示5 μm。

[0061] 提供以下实施例和附图以帮助理解本发明,其真正范围在随附权利要求中记载。应当理解的是,在不偏离本公开的精神的情况下可以对所述的实验步骤进行修改。

### [0062] 实施例1

具有约1.7 μm的平均大小的磁性颗粒的制备

除非另有说明,在室温(约20°C)和另外在环境条件下进行所有程序。将0.98 g聚(N-乙基吡咯烷酮) K30(PVP)和0.13 g十二烷基硫酸钠的量各自溶解于49 ml水中,将溶液填入500ml烧瓶并混合。此外,随后将6.48 g二乙烯基苯(98%纯度)和5.42 g过滤的(以去除稳定剂和其他杂质)苯乙烯在恒定搅拌下加入混合物。将0.35 g 2,2'-偶氮二(2-甲基丁腈)的量溶解于12.62 g甲苯中,并将溶液加入烧瓶中的混合物中。此外,将2 ml在载体流体中含有表面活性剂涂覆的胶体磁性颗粒的铁磁流体(类型EFH1,由SmartPhysik.de,柏林,德国提供)加入有机相。

[0063] 使用具有搅拌叶片的顶部搅拌器(以每分钟1000转),将混合物分散1小时以形成

具有含水(极性)连续相和疏水不连续相的乳液。向该乳液加入4.7 ml种子胶乳分散体(5% [w/w]),该分散体包含具有700nm的粒径的聚合的非交联的(即,无支链)的苯乙烯的颗粒,并分散于水中。将接种的乳液在室温下以每分钟500转搅拌20小时。

[0064] 然后,加入0.49 g PVP和0.05 g碘化钾于50ml水中的溶液,并以每分钟500转再搅拌10分钟。然后,将混合物的温度上升至60℃。持续1小时的时间间隔且同时以每分钟350转搅拌,使60℃的温度保持恒定,随后上升至70℃,并在相同条件下再搅拌4小时。随后,将温度升高至80℃,并在相同条件下再搅拌2.5小时。

[0065] 然后使混合物冷却至室温,同时在相同条件下搅拌。将混合物通过20 μm聚酯过滤器过滤。通过将颗粒固定于磁场中且排出液体、随后为两个用乙醇洗涤的步骤和几个进一步用水洗涤的步骤,从流通物分离磁性颗粒。

[0066] 获得的磁性颗粒的大小通过动态光散射测定。

[0067] 实施例2

具有约1.2 μm的平均大小的磁性颗粒的制备

除非另有说明,在室温(约20℃)和另外在环境条件下进行所有程序。将1.97 g聚(N-乙烯基吡咯烷酮) K30(PVP)和0.29 g十二烷基硫酸钠的量一起溶解于190 ml水中,将溶液填入500ml烧瓶并混合。此外,随后将13.68 g二乙烯基苯(98%纯度)和5.42 g过滤的(以去除稳定剂和其他杂质)苯乙烯在恒定搅拌下加入混合物。将0.692 g 2,2'-偶氮二(2-甲基丁腈)的量溶解于25.24 g甲苯中,并将溶液加入烧瓶中的混合物中。此外,将2 ml在载体流体中含有表面活性剂涂覆的胶体磁性颗粒的铁磁流体(类型EFH1,由SmartPhysik.de,柏林,德国提供)加入有机相。

[0068] 使用具有搅拌锚的顶部搅拌器(以每分钟1200转),将混合物分散20分钟以形成具有含水(极性)连续相和疏水不连续相的乳液。随后,使用超声波仪(Hielscher S3超声波发生器,以80%振幅和80%时间间隔设置)施加超声波20分钟,但不搅拌。超声处理之后,将混合物以每分钟300转搅拌20分钟。向该乳液加入9.4 ml种子胶乳分散体(5% [w/w]),该分散体包含具有700nm的粒径的聚合的非交联的(即,无支链)的苯乙烯的颗粒,并分散于水中。将接种的乳液在35℃下以每分钟500转搅拌20小时。

[0069] 然后,加入1 g PVP和0.1 g碘化钾于100ml水中的溶液,并在室温下以每分钟500转再搅拌15分钟。然后,将混合物的温度升高至60℃。持续2小时的时间间隔且同时以每分钟100转搅拌,使60℃的温度保持恒定,随后上升至70℃,并在相同条件下再搅拌3小时。随后,将温度升高至80℃,并以每分钟500转再搅拌2.5小时。

[0070] 然后使混合物冷却至室温,同时在相同条件下搅拌。使混合物首先通过20 μm聚酯过滤器过滤,随后通过10μm聚酯过滤器过滤,然后通过乙纤维素膜的450nm孔过滤。在最后的过滤步骤中,所述颗粒用乙醇洗涤。将颗粒再悬浮于水中,用水洗涤几次,同时通过磁场得到保留。

[0071] 获得的磁性颗粒的大小通过动态光散射测定。

[0072] 实施例3

从磁性颗粒浸出的铁的测定

将如通过实施例1或实施例2的程序制备的100 mg磁性颗粒的量悬浮于5 ml水中,并将2 ml 5 M HCl加入该悬浮液并混合。将混合物转移入比色杯,置于UV-Vis分光光度计(Cary

® 50, Varian, Inc.)中。在450nm每30秒进行动力学测量,历时30分钟。每次测量之后,用刮勺搅拌混合物,并通过施加磁场将磁性颗粒拉至试管的底部。

[0073] 30分钟之后检测到在指示上清液中的FeCl<sub>2</sub>盐的450nm处没有吸收。

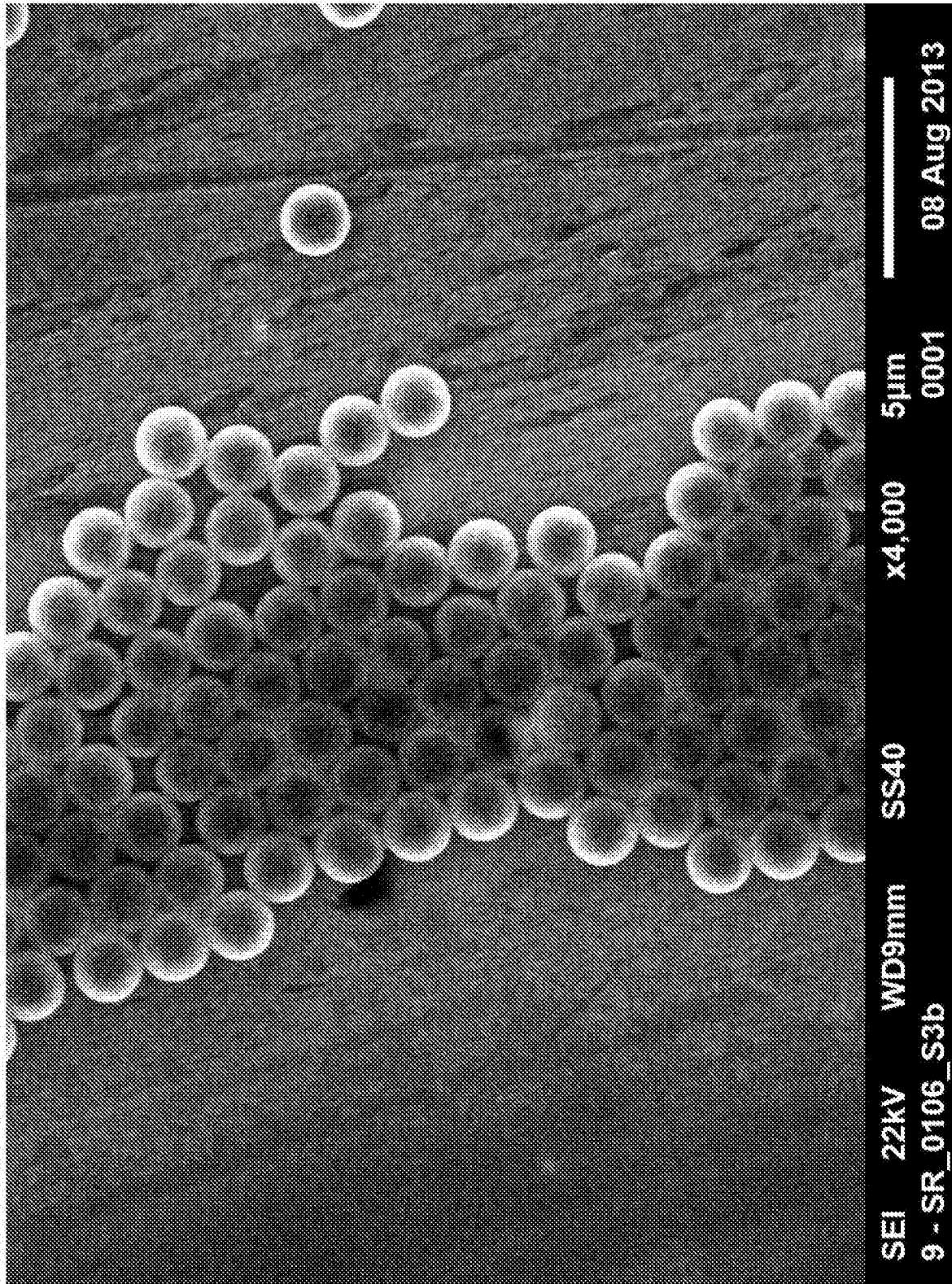


图 1