



(12) PATENT

(19) NO

(11) 332815

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C08F 257/02 (2006.01)

C08F 2/26 (2006.01)

C08F 265/04 (2006.01)

C08F 291/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20014835	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.04.10 PCT/GB2000/01334
(22)	Inng.dag	2001.10.04	(85)	Videreføringsdag	2001.10.04
(24)	Løpedag	2000.04.10	(30)	Prioritet	1999.04.09, GB, 9908163 2000.03.22, GB, 0007008
(41)	Alm.tilgj	2001.12.07			
(45)	Meddelt	2013.01.21			
(73)	Innehaver	Invitrogen Dynal AS, Ullernchausseen 52, 0379 OSLO, Norge			
(72)	Oppfinner	Arne Jørgendal, 2005 RÆLINGEN, Norge			
		Elin Marie Aksnes, Syrenveien 1, 0870 OSLO, Norge			
		Astrid Evenrød Molteberg, 1900 FETSUND, Norge			
		Rolf Nordal, Snekkerstuveien 32, 2020 SKEDSMOKORSET, Norge			
		Henning Pettersen, 2000 LILLESTRØM, Norge			
		Tollef Taarneby, 1929 AULI, Norge			
		Solveig Marie Staale, 1476 RASTA, Norge			
		Ellen Weng, Østagløttveien 3, 1415 OPPEGÅRD, Norge			
		Finn Knut Hansen, 2010 STRØMMEN, Norge			
		Silje Steinbakk Nordbø, 0454 OSLO, Norge			
		Oddvar Arnfinn Aune, 7075 TILLER, Norge			
		Arvid Trygve Berge, Falsensgt 14, 7052 TRONDHEIM, Norge			
		Jon Olav Bjørgum, Øvergeilan 7, 7089 HEIMDAL, Norge			
		Turid Ellingsen, , Norge			
		Jon Ugelstad, , Norge			
		Geir Fonnum, Asbjørn Klosters vei 12 A, 1472 FJELLHAMAR, Norge			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av monodisperse polymerpartikler			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 97/40076 A WO 92/16581 A			
(57)	Sammendrag				

En prosess for fremstilling av monodisperse polymerpartikler som blir dannet ved å la monomere komme i kontakt med vandige dispersjoner som omfatter monodisperse svellbare polymere/ oligomere kimpartikler, og initiere polymerisasjonen i nærvær av en sterisk stabilisator. De resulterende svelledede kimpartiklene blir karakterisert av partiklenes modus diameter.

Foreliggende oppfinnelse gjelder en fremgangsmåte for fremstilling av i alt vesentlig monodisperse polymerpartikler, hvilken fremgangsmåte omfatter de trekk som er angitt i krav 1. Oppfinnelsen angir også en fremgangsmåte for vasking av monodisperse polymerpartikler som angitt i krav 22.

- 5 Monodisperse polymerpartikler (dvs. partikler med en variasjonskoeffisient på mindre enn 10 %, foretrukket mindre enn 5 % og mer foretrukket mindre enn 3 %) har vært kommersielt tilgjengelige i mange år og finner anvendelse på mange tekniske områder, f.eks. i farmasøytiske produkter, i separasjonsprosesser, som tonere, som filtre, som romgivere, etc.
- 10 Polymerkuler kan produseres ved å la en monomer og en polymerisasjonsinitiator (eller katalysator) diffundere inn i polymerkimer i en vandig dispersjon. Kimene sveller og etter initiering av polymerisasjonen f.eks. ved oppvarming for å aktivere initiatoren, blir større polymerpartikler produsert. Den maksimale volumøkningen på grunn av svelling og polymerisasjon er ca. 5X eller mindre. Avdøde Professor
- 15 John Ugelstad fant at kapasiteten til kimene til å swelle kunne økes til en volumøkning på 125X og til og med mer, hvis en organisk forbindelse med relativt lav mol.vekt og lav vannløselighet fikk diffundere inn i kimene før hovedmengden av monomeren ble brukt til å swelle kimene. Effekten er basert på entropi og ikke spesielt på den kjemiske naturen til den organiske forbindelsen. Hensiktsmessig kan
- 20 polymerisasjonsinitiatoren bli brukt for dette formålet. Organiske løsemidler f.eks. aceton eller en relativt liten del av monomeren, kan brukes til å forbedre diffusjonen av den organiske forbindelsen inn i kimene. Denne "Ugelstads polymerisasjonsprosess", som er beskrevet for eksempel i EP-B-3905 (Sintef) og US-A-4530956 (Ugelstad), kan benyttes til å produsere monodisperse partikler, hvis nødvendig ved å gjennomføre mange svellings- og polymerisasjonstrinn for å nå den
- 25 ønskede partikkelstørrelsen.

- WO 92/ 16581 (Cornell Research Foundation) beskriver også tilberedningen av monodisperse partikler, spesielt makroporøse polymerkuler. Prosessen beskrevet benytter en trefase-emulsjon som inneholder løselige polymerpartikler, en monomer
- 30 fase, og vann. Trefase-emulsjonen omfatter også en emulgator og en suspensjonsstabilisator. Polymerpartiklene gjennomgår en svelling og absorberer monomeren som deretter blir polymerisert. I denne prosessen virker de løselige polymere kimpartiklene både som en form/størrelsesregulator og som en porogen. De opprinnelige partiklene (dvs. før svelling) har en diameter på fra ca. 0,5 til 10 μm , 2 til 5 μm

er mest foretrukket, og blir produsert ved konvensjonelle teknikker, slik som en emulsjons- eller dispersjonspolymerisasjon.

I en forenklet versjon av Ugelstad-prosessen kan den forbedrede evnen til svelling oppnås helt enkelt ved bruken av oligomere kimpartikler, f.eks. hvor den oligomere
5 midlere mol.vekten på vektbasis tilsvarer opp til 50 monomerenheter eller opp til 5000 Dalton.

Prosessene beskrevet i EP-B-3905 og US-A-4530956 og den forenklede Ugelstad prosessen er relativt komplekse og ineffektive. Prosessene beskrevet i WO
92/15681 forbedrer ikke spesielt de metodene som er beskrevet i EP-B-3905 og
10 US-A-4539956. Kjernen i WO 92/ 15681 synes å være produksjonen av makroporøse polymerkuler med praktisk talt uniform størrelse, og makroporøsiteten oppnås gjennom ekstraksjon av den (opprinnelige) løselige polymeren fra de resulterende uløselige ekspanderte kulene. Det er velkjent i bransjen at tilsetningen av steriske stabilisatorer til dispersjonspolymerisasjoner av polymere kimer kan være nyttige
15 til å kontrollere størrelsen på kulene; dette trekket i WO 92/ 16581 synes derfor ikke å representere annet enn en tilfeldig introduksjon av et opplagt og velkjent fordelaktig prosessstrekk i den aktuelle prosessen.

Det er et behov for forbedringer av alle disse prosessene, spesielt forbedringer som gjør det lettere å produsere monodisperse polymerpartikler med forskjellige kjemiske og fysiske karakteristika.
20

Det er viktig å bruke en polymer sterisk stabilisator i vannfasen for å unngå agglomerering av partiklene med ønsket størrelse og dannelse av underdimensjonerte partikler i polymerisasjonstrinnet. Forbausende har det blitt funnet at der hvor svellingen genererer partikler under 25 μm i størrelse unngås i alt vesentlig dannelsen
25 av underdimensjonerte partikler ved bruken av polyvinylpyrrolidon (PVP) som en sterisk stabilisator mens der hvor svellingen genererer partikler over 5 μm i størrelse virker cellulose-eter effektivt som steriske stabilisatorer. Mens PVP kan brukes til å stabilisere partikler over 16 μm er det spesielt foretrukket for bruk med partikler opp til 16 μm .

30 Betraktet således fra et aspekt frembringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av monodisperse polymere partikler hvilken fremgangsmåte omfatter:

1) enten

a) dannelse av en vandig dispersjon som omfatter (i) monodisperse svellbare kimpolymere (eller oligomere) kimpartikler, (ii) dråper som omfatter en organisk forbindelse (f.eks. en polymerisasjonsinitiator) med en mol.vekt mindre enn 5000 Dalton og en vannløselighet ved 25 °C på mindre enn 10^{-2} g/l, (iii) et anionisk overflateaktivt middel, og, valgfritt, (iv) et organisk løsemiddel i hvilket nevnte organiske forbindelse er løselig, og

b) tillate nevnte organiske forbindelse å diffundere inn i nevnte kimpartikler,

eller (a) danne en vandig dispersjon som omfatter monodisperse svellbare oligomere kimpartikler og foretrukket et anionisk overflateaktivt middel;

2) la den vandige dispersjonen av kimpartikler komme i kontakt med en monomer valgt fra akryl monomerer, metakryl monomerer eller styren, divinylbenzen (DVB), etylvinylbenzen, aminostyren, metylstyren, dimetylstyren, etylstyren eller etylmetylstyren, som, der hvor nevnte organiske forbindelse er til stede, er minst ti ganger mer vannløselig enn nevnte organiske forbindelse, og hvis påkrevet en vannløselig sterisk stabilisator, hvis påkrevet et porogen, og hvis påkrevet en polymerisasjonsinitiator, og tillate nevnte monomer å diffundere inn i nevnte kimpartikler til å gi en vandig dispersjon av svellede kimpartikler; og

3) initiere en polymerisasjon av nevnte monomer i en vandig dispersjon av svellede kimpartikler, karakterisert ved at størrelsesøkningen basert på diameteren (dvs. forholdet mellom diameteren av de svellede partiklene og diameteren til kimpartikl(ene) er mindre enn 3,5; og

der hvor modus diameteren til nevnte svellede kimpartikler er større enn 5 μm så inneholder den vandige fasen av nevnte vandige dispersjon av de svellede kimpartiklene under polymerisasjonen videre en cellulose-eter som en sterisk stabilisator og modus diameter for nevnte svellede partiklene er mindre enn 200 μm ,

eller ved at der hvor nevnte modus diameter til nevnte svellede partikler er i området fra 1 til 25 μm inneholder den vandige fasen til den nevnte vandige dispersjonen av svellede kimpartikler under polymerisasjonen ytterligere polyvinylpyrrolidon som sterisk stabilisator.

Alternativt kan fremgangsmåtetrekket 2) over i stedet innebære en kontakt mellom kimpartiklene og en monomer som, der hvor nevnte organiske forbindelse er til

stede, er minst 10 ganger mer vannløselig enn nevnte organiske forbindelse, og tillate nevnte monomer å diffundere inn i nevnte kimpartikler for å danne en vandig dispersjon av svellede kimpartikler, og hvis påkrevet tilsette en vannløselig sterisk stabilisator, hvis påkrevet tilsette en porogen, og hvis påkrevet tilsette en polymerisasjonsinitiator.

I fremgangsmåten ovenfor er modus diameteren til nevnte svellede partikler foretrukket mer enn 15 μm der hvor den vandige fasen til nevnte vandige dispersjon av svellede kimpartikler under polymeriseringen videre inneholder en vannløselig cellulose eter som sterisk stabilisator.

Der hvor det benyttes vannløselige cellulose etere når man danner de svellede partiklene, vil modus diameteren til de svellede partiklene fortrinnsvis være mindre enn 200 μm .

PVP har foretrukket en vektmidlere mol.vekt på 10 til 2000 kD, mer foretrukket 25 til 1500 kD, og spesielt 30 til 1000 kD. Der hvor de svellede partiklene har størrelser i den lavere enden av 1 til 25 μm -området er det foretrukket å bruke PVP med lavere mol.vekt og der hvor de svellede partiklene ligger i den øvre enden av dette området, er det foretrukket å bruke PVP med høyere mol.vekt. Således er for eksempel 20 til 80 kD, f.eks. 30 kD PVP spesielt velegnet for svellede partikkelstørrelser på opp til 8 μm mens 900 til 1500 kD PVP er spesielt velegnet for svellede partikkelstørrelser over 8 μm . Eksempler på egnede slike PVP'er innbefatter PVP K30 og PVP K90 (tilgjengelige f.eks. fra International Specialty Products og fra Fluka).

Eksempler på egnede cellulose-eterer omfatter alkyl celluloser, foretrukket C_{1-4} alkyl-celluloser; og (hydroksyalkyl)alkyl-celluloser, foretrukket (hydroksy- C_{1-4} -alkyl) C_{1-4} -alkyl-celluloser, mer foretrukket (hydroksy- C_{1-4} -alkyl) metyl celluloser. Typisk har disse cellulose-eterne vektmidlere mol.vekter i området 10 til 100 kD, spesielt 15 til 80 kD. Slike stoffer er tilgjengelige i et område av forskjellige substitusjonsgrader og mol.vekter, f.eks. som Benecel MP 333C, Benecel MP 651C, Culminal MHPC 1500, Culminal MHPC 400, Walocel MK 400 PFV og Methocel K100. Cellulose-eterer som gir en viskositet i 2%ig vandig løsning ved 21 °C på 50 til 150 mPa, blir spesielt foretrukket.

I den foreliggende oppfinnelsen er økningen i størrelse på volumbasis (dvs. forholdet mellom volumet av de svellede partiklene til volumet av kimpartiklene) mellom

30 og 1000 ganger. Det tilsvarende forholdet med hensyn til økningen i diameter er ikke mindre enn 3,5.

Det skal anmerkes at prosesstrinnene angitt ovenfor kan være det avsluttende svellings- og polymerisasjonstrinnet eller et intermediært svellings- og polymerisa-
 5 sjonstrinn i en Ugelstad polymerisasjonsprosess for fremstilling av monodisperse polymerpartikler.

Blandingen som omfatter monomeren (eller en blanding av monomere) er foretrukket i form av en vandig dispersjon når den kommer i kontakt med polymerpartiklene. Der hvor en polymerisasjonsinitiator kommer i kontakt med den vandige dis-
 10 persjonen av polymerpartiklene er dette også foretrukket i form av en vandig emulsjon, som foretrukket også inneholder et polymeriserbart eller ikke-polymeriserbart organisk løsemiddel, f.eks. alkoholer (spesielt C_{1-4} alkanoler), etere (spesielt sykliske etere), ketoner (f.eks. aceton), dialkylsulfoksider, dialkylformamider, monomere, etc. Løsemidler blandbare med vann, slik som aceton, er imidlertid foretrukket.
 15 Dråpestørrelsen på begge disse emulsjonene er foretrukket under $5\text{ }\mu\text{m}$. f.eks. 0,1 til $1\text{ }\mu\text{m}$, spesielt 0,3 til $0,6\text{ }\mu\text{m}$. Dette kan produseres ved å benytte en intensivblander, f.eks. en trykkmogenisator (slik som en Gaulin-homogenisator) eller en rotor-stator-blander. Den steriske stabilisatoren, hvis den er til stede, kan tilsettes helt eller delvis sammen med monomeren til den vandige dispersjonen av kimpark-
 20 tiklene; hvis ekstra sterisk stabilisator er påkrevet, blir denne foretrukket tilsatt i form av en vandig løsning. Konsentrasjonen av sterisk stabilisator i polymerisasjonsmediet er foretrukket 1 til 40 g/l, spesielt 4 til 25 g/l for polyvinylpyrrolidon og 0,1 til 10 g/l for cellulose etere.

Figur 1 viser graden av svelling (på volumbasis) av dispergerte partikler produsert i
 25 Eksemplene 15-17, fra vann til THF og fra vann til butylacetat.

I en Ugelstads polymerisasjonsprosess kan de opprinnelige i alt vesentlig monodisperse polymere kimparktiklene hensiktsmessig produseres ved emulsjonspolymerisasjon. Det er funnet at spesielt velegnede opprinnelige kimparktikler kan produseres ved å gjennomføre emulsjonspolymerisasjonen under praktisk talt oksygenfritt
 30 forhold.

Hvis det er ønskelig, kan de resulterende partiklene svelles ytterligere og polymeriseres til å gi større monodisperse polymere eller oligomere partikler. Der hvor et hvilket som helst av trinnene produserer svellede partikler med størrelser fra 1 til

25 μm blir polyvinylpyrrolidon foretrukket benyttet som sterisk stabilisator, og hvis det produseres svellede partikler med størrelser over 15 μm blir en cellulose-eter fortrinnsvis brukt som sterisk stabilisator. En cellulose eter kan også brukes som sterisk stabilisator der hvor modus diameteren til nevnte svellede partikler er fra 5
 5 til 15 μm . Der hvor de svellede partiklene har partikkelstørrelser under 5 μm , og spesielt under 2 μm , og spesielt der hvor den organiske forbindelsen som benyttes, er en polymerisasjonsinitiator, er det hensiktsmessig å bruke som overflateaktivt stoff en C_{8-16} alkylsulfat eller sulfonat, spesielt en dodecylsulfat, f.eks. natrium dodecylsulfat, idet denne tjener både som stabilisator og som opptakspromotor for
 10 initiatoren. Der hvor kimpartiklene har modus partikkeldiameterer under 1 μm , er det overflateaktive stoffet spesielt foretrukket natrium dodecylsulfat.

Der hvor monomeren er en amino-funksjonalisert monomer (eller der hvor det brukes to eller flere monomere og en komonomer er en amino-funksjonalisert monomer), er det foretrukket å tilsette initiatoren etter at kimpartiklene har blitt svellet,
 15 og således å bruke som den organiske forbindelsen (dvs. substansen I i EP-B-B-3905) en ikke-initiator, f.eks. et stoff som dioktyladipat. For slike aminomonomere er initiatoren foretrukket en azo-forbindelse, f.eks. 2,2'-azobis-(2-metylbutyronitril) eller azo-bis-dimetylvaleronitril. For andre monomere spesielt vinyl monomere (f.eks. styren) og akrylmonomere, blir det foretrukket å bruke en peroksid-initiator
 20 (f.eks. dibenzoyl peroksid, lauroyl peroksid, t-butyl-peroksybenzoat, t-butyl-peroksy-pivalat og, spesielt dioktanoyl peroksid) og å bruke initiatoren som den organiske forbindelsen som fremmer svellingen av kimpartiklene.

Generelt er det foretrukket å bruke polymerisasjonsinitiatorer som blir aktivert av varme. På denne måten kan initiator og monomer bringes sammen inne i de svellede kimpartiklene ved en temperatur under den ved hvilken polymerisasjonen skjer,
 25 og den vandige dispersjonen kan deretter oppvarmes til den temperaturen hvor polymerisasjonen skal finne sted, f.eks. 50 til 90 °C, mer generelt 60 til 85 °C. Under polymerisasjonen går den vandige dispersjonen gjennom et klebrig stadium og dispersjonen skal omrøres så forsiktig som mulig, men likevel tilstrekkelig til å opprettholde en homogen dispersjon.
 30

I det avsluttende svellings- og polymerisasjonstrinnet, er det foretrukket å heve temperaturen, f.eks. til 70 til 95 °C, ved slutten på polymerisasjonstrinnet slik at mengden restmonomer reduseres.

Etter fremstillingen av de monodisperse polymerpartiklene med den ønskede størrelsen (som kan kreve to eller flere svellings- og polymerisasjonssykler, f.eks. opp til 10 slike sykler), kan polymerpartiklenes overflater bli derivatisert etter ønske, f.eks. ved en reaksjon med bifunksjonelle reagenser (f.eks. diaminer) som reagerer med funksjonelle grupper til stede i de monomerene som brukes i det avsluttende polymerisasjonstrinnet og tjener til å innføre de ønskede funksjonelle gruppene, f.eks. amin, karboksyl, epoksy, hydroksyl, etc. Slike funksjonelle grupper kan likeledes bli innført ved bruk av en funksjonell monomer eller komonomer, f.eks. glycidyl metakrylat, HEMA, MMA eller aminostyren. Slike grupper er fordelaktige idet de resulterende partiklene er spesielt velegnet for bruk i sluttanvendelser slik som kombinatorisk kjemi, peptidsynteser, katalysatorer på bærere og ved kromatografisk separasjon.

Avhengig av deres ønskede sluttanvendelse kan de monodisperse polymerpartiklene bli belagt (f.eks. med metalliske belegg; de kan ha materialer, f.eks. magnetiske krystaller, spesifikke bindepartnere (f.eks. antikropper, avidin eller streptavidin, etc.), eller katalysatorer bundet til sin overflate eller avsatt i porene eller på overflaten; eller de kan ekspanderes (f.eks. ved å bruke blåsemidler).

Svelling- og polymerisasjonstrinnene blir utført i vandige dispersjoner i nærvær av stoffer, f.eks. overflateaktive stoffer, stabilisatorer, organiske løsemidler, etc. som det er ønskelig å fjerne fra partiklene. Der hvor polymerisasjonen produserer en tverrbundet polymer, er det likeledes ønskelig å fjerne lineære polymere eller oligomere som danner kimpartiklene, for eksempel for å unngå lekkasje ved bruk i kromatografi. Generelt kan et organisk løsemiddel blandbart med vann i hvilket den tverrbundne polymeren er uløselig eller en vandig løsning av et slikt løsemiddel, benyttes til dette. Imidlertid er det spesielt hensiktsmessig å bruke butylacetat på denne måten i lys av dens forbausende effektivitet til å fjerne uønskede rester fra Ugelstads polymerisasjonsprosess. Denne bruken gir et ytterligere aspekt på foreliggende oppfinnelse. Betraktet fra dette aspektet frembringer oppfinnelsen en fremgangsmåte til å vaske monodisperse polymerpartikler, spesielt partikler produsert ved å svelle en polymerkim eller oligomer partikkel i en vandig dispersjon og polymerisere en monomer inne i de svellede kimpartiklene, hvilken fremgangsmåte omfatter å la nevnte monodisperse polymerpartikler komme i kontakt med butylacetat, f.eks. ved vasking eller skylling med butylacetat eller en løsning av denne, som angitt i krav 22.

De opprinnelige polymerkimene (dvs. partikler ikke produsert ved Ugelstads svel-
lings- og polymerisasjonsteknikk) er fortrinnsvis fremstilt ved dispersjons- eller
emulsjonspolymerisasjon, i det siste tilfellet spesielt foretrukket under praktisk talt
oksygenfritt forhold (f.eks. i en inert gassatmosfære, for eksempel en edelgass slik
5 som argon, helium etc.), og med et oksygeninnhold i vannfasen på mellom 0 og 5
ppm, mer spesielt mellom 0 og 3 ppm, foretrukket mellom 0 og 2 ppm, og særlig
mellom 0,01 og 2 ppm. Dette kan oppnås ved å koke vannet før bruk eller, mer
foretrukket ved å spyle de flytende reagensene med nitrogen. Når flytende reagen-
ser spyles med nitrogen, beror den tiden som kreves, på volumet som skal spyles.
10 For eksempel, når et 2 liters kar spyles, er en spyletid på mellom 1 og 50 minutter
foretrukket, spesielt foretrukket spyling i minst 10 minutter.

Den vandige fasen ved emulsjonspolymerisasjonen inneholder en anionisk overfla-
teaktiv stabilisator, f.eks. en C_{8-16} alkylsulfat slik som decylsulfat, f.eks. natrium
decylsulfat. Denne er foretrukket til stede ved en konsentrasjon under dens kritiske
15 micellekonsentrasjon.

De opprinnelige usvellede kimene har foretrukket en modus partikkeldiameter i
området fra 0,2 til 1 μm , spesielt 0,3 til 0,7 μm , og mer spesielt 0,4 til 0,6 μm . Det-
te kan oppnås ved å blande monomer, vann og overflateaktivt stoff, oppvarme
(f.eks. til 80 °C) og påfylle initiator under kraftig omrøring. De opprinnelige kimene
20 produsert ved emulsjonspolymerisasjon er foretrukket styrenpolymerer. Etterføl-
gende kimer kan hensiktsmessig være polymere eller oligomere.

I prosesstrinnene gjengitt ovenfor for prosessene i henhold til oppfinnelsen, hvor
polymerisasjonsinitiatoren brukes som den organiske forbindelsen (dvs. som subs-
tans i prosessen i EP-B-3905), er den foretrukket en organisk peroksid, f.eks. tert-
25 butyl peroksyneodekanoat eller mer spesielt dioktanoyl peroksid (DOP), og den blir
foretrukket tilberedt til en fin emulsjon ved å bruke vann, det anioniske overflate-
aktive stoffet (foretrukket natrium dodecylsulfat eller et sulfonat) og et organisk
løsemiddel, f.eks. aceton. Monomeren kan bli, men blir foretrukket ikke brukt som
løsemiddel for peroksidinitiatoren. Hvis den blir brukt som løsemiddel er det fore-
30 trukket at bare en relativt liten mengde av monomeren blir brukt.

Generelt blir emulgeringen gjennomført ved å bruke en høytrykksblander (f.eks. en
trykk-homogenisator) eller en rotor-stator-blander, til å gi en modus dråpediameter
i området fra 0,05 til 5 μm , mer foretrukket fra 0,05 til 0,5 μm , og spesielt fra 0,05
til 0,3 μm . Under emulgeringen er det overflateaktive stoffet foretrukket til stede

over sin kritiske micellekonsentrasjon, f.eks. ved en konsentrasjon på fra 3 til 10 g/l, mer foretrukket fra 4 til 6 g/l, (den kritiske micelle konsentrasjonen for natrium dodecylsulfat er omtrent 2,5 g/l). Under polymerisasjonstrinnene er imidlertid det overflateaktive stoffet foretrukket til stede under sin kritiske micellekonsentrasjon, f.eks. ved mindre enn 1,5 g/l, passende fra 0,1 til 1,0 g/l. Dette kan oppnås enten ved fortynning, f.eks. med vann etter emulgeringen, men før initieringen av polymerisasjonen. Alternativt kan den ønskede konsentrasjonen oppnås ved fortynning, for eksempel med vann eller en løsning av en sterisk stabilisator etter dannelse av emulsjonen, men før initiering av polymerisasjonen. Som et ytterligere alternativ kan den ønskede konsentrasjonen realiseres ved å tilsette en passende fortynnet løsning av en sterisk stabilisator før dannelse av emulsjonen.

Under opptaket av den organiske forbindelsen av de polymere kimpartiklene, blir temperaturen på dispersjonen fortrinnsvis holdt mellom 20 og 50 °C idet det kan skje en utfelling ved lavere temperatur, og nye partikler kan dannes ved høyere temperaturer. Generelt blir temperaturer på 25 ± 2 °C foretrukket.

Under denne opptaksfasen er dispersjonen foretrukket under omrøring. Tiden som kreves for opptak, er avhengig av kimdiameteren, mengden og naturen til den organiske forbindelsen, emulsjonens dråpestørrelse og mengden og naturen til det overflateaktive stoffet og det organiske løsemidlet. Generelt vil en periode på 1 til 5 døgn, mer spesielt 2 til 3 døgn, være tilstrekkelig. Der hvor den organiske forbindelsen er en initiator, er det viktig at opptaket er minst praktisk talt fullstendig så man unngår partikler "utenfor størrelse".

Konsentrasjonen av det organiske løsemidlet i dispersjonen under opptaket av den organiske forbindelsen er passende 5 til 15 % vekt/vekt.

Monomerene og komonomerene benyttet i prosessen i henhold til oppfinnelsen er foretrukket vinyl monomere (f.eks. styren), akrylmonomere og metakrylat monomere og monomere som kan kopolymeriseres med disse, f.eks. styren, divinylbenzen (DVB), etylvinyl benzen, vinyl pyridin, aminostyren, metylstyren, etylen dimetakrylat, (EDMA), hydroksyetyl metakrylat (HEMA), metyl metakrylat (MMA), glycidyl metakrylat (GMA), vinyl benzyklorid (VBC), vinylklorid (VC), dimetyl styren, etyl styren, etyl-metyl-styren, p-klorostyren, 2,4-diklorostyren, akrylsyre, metylakrylat, etylakrylat, butylakrylat, metakrylsyre, etyl metylmetakrylat, maleinsyre, maleinsyreanhydrid, dimetyl maleat, dietyl maleat, dibutylmaleat, fumarsyre, dimetylfumarat, dietyl fumarat og akrylonitril.

I fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er de opprinnelige polymerkimene, f.eks. laget ved emulsjonspolymerisasjon, en polymer. Spesielt foretrukket er de opprinnelige polymerkimene en styren homo- eller kopolymer, f.eks. en styren homopolymer eller en styren-divinyl benzen kopolymer. Mest foretrukket vil de opprinnelige kimene tilberedt ved emulsjonspolymerisasjon være homopolymere, spesielt polystyren. Opprinnelige kimer fremstilt ved andre teknikker, f.eks. dispersjonspolymerisasjon kan være homopolymere eller kopolymere, og kan være oligomere eller polymere. Slike kimer kan typisk være fra 1 til 10 μm i modus diameter og kan valgfritt inneholde noe tverrbinder. De opprinnelige kimene benyttet i denne oppfinnelsen som er fremstilt ved emulsjonspolymerisasjon, er på den annen side typisk på mindre enn eller lik ca. 1 μm i diameter.

Intermediære kimer kan enten være polymere eller oligomere kimer. Gjennom denne søknaden er oligomer tenkt å henvise til polymere med lav vektmidlere mol.vekt (f.eks. opp til 5000 Dalton, f.eks. 1000 til 4000 D, spesielt 1500 til 3000D), tilsvarende f.eks. opp til 50, men mer spesielt 10 til 25 monomerenheter. Oligomere kimer har den fordel at deres evne til å svelle generelt er meget større enn den hos polymere med lengere kjeder.

For intermediære kimer eller større kimer, f.eks. med en modus partikkeldiameter på ca. 1 μm eller over før svelling, kan det være ønskelig å inkorporere et kjedeoverførende middel, f.eks. en halogenert alkan som beskrevet av Ugelstad i US-A-418 6120. Denne har fordelen av å produsere en polymer med en bimodal mol.vektfordeling i polymerisasjonstrinnet. Komponenten med den lavere mol.vekten resulterer i partikler produsert i dette polymerisasjonstrinnet med en større svellende kapasitet for de etterfølgende svellings- og polymerisasjonstrinnene.

Som et alternativ til bruken av et kjedeoverførende middel, kan en høy konsentrasjon av initiatoren brukes ved oligomer produksjonen. I dette henseende kan teknikkene i US-A-4530956 (Ugelstad) bli brukt.

Det er også foretrukket å innbefatte en vannløselig polymerisasjonsinhibitor (f.eks. kaliumjodid) i den vandige fasen for å hindre kjernedannelse av partiklene.

Der hvor et porøst produkt er ønsket, skal deretter en porogen bli inkorporert i de svellede kimparklene, foretrukket i minst det siste svellings- og polymerisasjonstrinnet. Som porogener kan det brukes organiske substanser som ikke blir polymerisert i polymerisasjonstrinnet og som kan fjernes fra partiklene etter polymerisa-

sjonen for derved å produsere porøse partikler. Porogener kan også benyttes som blåsemidler- partikler impregnert med slike stoffer, som ved oppvarming kan ekspandere etter hvert som porogenet fordampes. Eksempler på passende porogener omfatter organiske syrer, alkoholer, estere, aromatiske løsemidler, valgfritt substituerte alifatiske hydrokarboner med opp til 12 karboner, f.eks. toluen, sykloheksanol, butylacetat, propan, pentan, syklopentan, syklobutan, heptan, metylklorid, etylklorid, diklorodifluorometan, etc. Toluen og n-heptan blir foretrukket, spesielt i et volumforhold på fra 1:10 til 10:1, mer spesielt fra 1:4 til 4:1.

Porogenet blir hensiktsmessig innført i blanding med monomeren.

- 10 Ved bruken av en kombinasjon av porogener hvor minst en av dem er et løsemiddel for polymeren produsert i polymerisasjonstrinnet, og minst ett som ikke er et løsemiddel for denne polymeren, er det mulig å oppnå en ønsket fordeling av porestørrelsene i de resulterende porøse partiklene. Således kan for eksempel for vinylpolymere (f.eks. styren) toluen benyttes som et løsemiddel for porogenet og n-heptan som et ikke-løsemiddel for porogen. Bruken av begrepet "løsemiddel" i denne forbindelse har ikke til hensikt å formidle at de svellede partiklene er i stand til å bli fullstendig oppløst i dette løsemidlet, eller at de svellede partiklene er ute av stand til å oppløses i noen grad overhode i ikke-løsemidlet for porogenet. Kombinasjonen av de to typene av porogen gjør det således mulig å oppnå den ønskede porestørrelsesfordelingen i de ferdige porøse partiklene.

I dette aspektet er forholdet med hensyn til økningen i diameter foretrukket større enn eller lik 4,5.

- Generelt kan en tverrbindende monomer (slik som divinylbenzen) brukes som 0 til 100 % vekt/vekt av monomeren diffundert inn i kimene, for eksempel som minst 30 % for produksjon av porøse partikler og opp til 0,5 % for produksjon av meget sterkt sveibbare partikler.

- Ved tilberedningen av porøse partikler og mange andre partikler, er det nødvendig å innbefatte et tverrbindende middel eller alternativt å bruke som monomer eller komonomer en forbindelse med mer enn et polymerisasjonsområde, f.eks. en forbindelse med mer enn en polymeriserbar karbon-karbon dobbeltbinding, f.eks. en dien slik som divinyl benzen, eller forbindelser slik som heksandiol dimetakrylat, trimetylol propan trimetakrylat og divinyl benzyleter. Spesielt ønskelig ved produksjonen av de monodisperse polymerpartiklene i samsvar med oppfinnelsen er 30 til

100 % divinyl benzen, mer spesielt 60 til 95 %, særlig 70 til 90 %, og helst 75 til 82 % (hvor prosentatsene er basert på vekten av monomerresten av divinyl benzen i forhold til den totale monomerresten).

Det har blitt funnet at Ugelstad prosessene kan benyttes spesielt effektivt til å produsere funksjonaliserte eller funksjonaliserbare monodisperse partikler hvor monomeren dispergert i kimene i minst ett svellingstrinn, foretrukket det siste trinnet, omfatter minst to akrylsyre eller metakrylsyre eller ester monomere, hvor mer foretrukket minst en er glycidyl metakrylat.

I dette aspektet er forholdet med hensyn til økningen i diameter foretrukket større eller lik 4,5.

Variasjonskoeffisienten (VK) blir bestemt i prosent som

$$VK = 100 \times \text{standard avviket/middelverdi}$$

Hvor middelverdi er den midlere partikkeldiameteren og standard avviket er standardavviket i partikkelstørrelse. VK er foretrukket beregnet på hovedmodus, dvs. ved å tilpasse en monomodal fordelingskurve til den detekterte partikkel størrelsesfordelingen. Således kan noen partikler under eller over modusstørrelsen utelukkes i beregningen som for eksempel kan være basert på ca. 90 %, og mer vanlig på ca. 99 % av det totale antallet av partikler (dvs. av detekterbare partikler). En slik bestemmelse av VK blir utført på en Coulter Counter Channelizer 256 partikkelstørrelseanalysator.

Utførelser i henhold til oppfinnelsen er illustrert ytterligere ved de følgende eksemplene:

Eksempel 1

Porøse tverrbundne polystyren partikler, 30 µm

1400g vann, 84g dioktanoyl peroksid (DOP), 140g aceton og 7g natrium dodecyl sulfat (SDS) ble homogenisert i en tottrinns Manton Gaulin-homogenisator med 380 kg/cm² i det første trinnet og 100 kg/cm² i det andre trinnet i 8-9 minutter.

Etter homogenisering ble 178,1g av emulsjonen påfylt med en kimsuspensjon av monodisperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på 5 µm. Det ble

brukt 21,8g av kimsuspensjonen som inneholdt 19,8g vann og 2,1g med oligomere partikler.

Etter omrøring i 3 døgn ved 25 °C, ble 180,8g av de aktiverte kimpartiklene påfylt en emulsjon som inneholdt 1683g vann, 0,6g natrium dodecylsulfat (SDS), 2,6g
 5 Methocel K100 (HPMC= Hydroksy Propyl Metyl Cellulose), 117g 80 % divinylbenzen (DVB) [dvs. 80 vekt% DVB, 20 vekt% etyl vinylbenzen og andre biprodukt av DVB produksjonen], 223g porogen (toluen:n-heptan i et 1:2 volumforhold). Emulsjonen ble homogenisert ved 330 kg/ cm² i det første trinnet og 50 kg/ cm² i det andre trinnet i 6-7 min.

- 10 Etter svelling i 15 timer ved 25 °C ble 5,3g Methocel K-100 oppløst i 788g vann, påfylt reaktoren. Dispersjonen ble deretter polymerisert i 10 timer ved 70 °C. En monodispers suspensjon ble dannet med en partikkeldiameter på 30 µm.

- Partiklene ble separert fra væskefasen ved flotasjon og den flytende fasen ble tømt ut. Partiklene ble deretter rensset med 2 liter metanol under omrøring i 1 time fulgt
 15 av sedimentering. Etter sedimenteringen ble den flytende fasen tømt ut, ny metanol ble påfylt, og den beskrevne fremgangsmåten ble gjentatt 4 ganger. Partikkelsuspensjonen ble deretter filtrert gjennom en 100 µm silduk. Deretter ble partikkelsuspensjonen diafiltrert med 6 liter butylacetat fulgt av 6 liter metanol. Endelig ble partiklene rensset ved sedimentering og uttømming av den flytende fasen, med 2
 20 liter metanol i minimum 3 ganger.

Det endelige produktet var 30 µm polymerpartikler i en klar væskefase uten forurensninger.

Eksempel 2

Porøse akrylpartikler, 30 µm

- 25 1400g vann, 84g DOP, 140g aceton og 7g SDS ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator med 380 kg/ cm² i første trinn og 100 kg/ cm² i det andre trinnet i 8-9 min.

- Etter homogenisering ble 88,4g av emulsjonen påfylt med en kimsuspensjon av monodisperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på 5 µm. Det ble
 30 brukt 9,6g av kimsuspensjonen som inneholdt 8,75g vann og 0,85g oligomere partikler.

Etter omrøring i 3 døgn ved 25 °C, ble 89g av de aktiverte kimpartiklene påfylt med en emulsjon som inneholdt 844g vann, 1,3g Methocel K-100, 44,9 etylen dimetylakrylat (EDMA), 11,4g hydroksyetyl metakrylat (HEMA), 113g porogen (sykloheksanol): butylacetat i et 1:1 volumforhold). Blandingen ble emulgert med en Ultra
5 Turrax ved maksimum hastighet i 10 minutter.

Etter svelling i 2 timer ved 25 °C, ble 0,4g kaliumjodid (KJ) oppløst i 395g vann påfylt reaktoren og dispersjonen ble deretter polymerisert i 1 time ved 50 °C, 3 timer ved 60 °C og 1 time ved 70 °C. En monodispers suspensjon ble dannet med en partikkeldiameter på 30 µm.

10 Eksempel 3

Faste polystyrenpartikler, 20 µm

1400g vann, 84g DOP, 140g aceton og 7g SDS ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator med 380 kg/cm² i første trinn og 100 kg/cm² i det andre trinnet i 8-9 minutter.

15 Etter homogenisering ble 159g av emulsjonen påfylt en kimsuspensjon av monodisperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på 5 µm. Det ble brukt 43,9 g av kimsuspensjonen som inneholdt 39,7g vann og 4,2g oligomere partikler.

Etter omrøring i 2 døgn ved 25 °C, ble 184,4g av de aktiverte kimpartiklene påfylt med en emulsjon som inneholdt 836g vann, 1,5g Methocel K100, 348,8g styren.
20 Emulsjonen ble homogenisert ved 400 kg/ cm² i første trinn og 100 kg/ cm² i det andre trinnet i 4-5 minutter.

Etter svelling i to timer ved 25 °C ble 3g Methocel K100 oppløst i 427g vann påfylt reaktoren, og deretter ble dispersjonen polymerisert i 1 time ved 60 °C og 9 timer ved 70 °C. En monodispers suspensjon ble dannet med en partikkeldiameter på 20
25 µm.

Eksempel 4

Faste tverrbundne polystyrenpartikler, 54 µm

1400g vann, 42g DOP, 222g aceton og 7g SDS ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator med 400 kg/ cm² i det første trinnet og 100 kg/cm² i det andre trinnet i 8-9 minutter.

Etter homogenisering ble 159g av emulsjonen påfylt en kimsuspensjon av mono-
 5 disperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på 9,5 µm. Det ble brukt 17,6g av kimsuspensjonen som inneholdt 16,6g vann og 1g oligomere partikler.

Etter omrøring i 3 døgn ved 25 °C ble 146,3g av de aktiverte kimpartiklene påfylt en emulsjon som inneholdt 1198 g vann, 2,5g Methocel K100, 228g styren, 7,3g
 10 65% DVB. Emulsjonen ble homogenisert ved 400 kg/ cm² i det første trinnet og 100 kg/ cm² i det andre trinnet i 5-6 min.

Etter svelling i 1 time ved 25°C ble 0,5g Methocel K100 og 0,5g KJ oppløst i 500g vann, påfylt reaktoren og dispersjonen ble deretter polymerisert i 1 time ved 60 °C og 9 timer ved 70 °C. Det ble dannet en suspensjon av monodisperse partikler med
 15 en partikkeldiameter på 54 µm.

Eksempel 5

Faste tverrbundne polystyrenpartikler, 15 µm

1400g vann, 84g DOP, 140g aceton og 7g SDS ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator ved 400 kg/ cm² i det første trinnet og 100 kg/cm² i
 20 det andre trinnet i 8-9 min.

Etter homogenisering ble 75,8g av emulsjonen påfylt en kimsuspensjon av mono-disperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på 3.2 µm. Det ble brukt 22g av kimsuspensjonen som inneholdt 20g vann og 2g av de oligomere partiklene.

25 Etter omrøring i 1 døgn ved 25 °C ble 85g av de aktiverte kimpartiklene påfylt en emulsjon som inneholdt 784g vann, 1,25g SDS, 204,3g styren, 0,37g av 80 % DVB. Emulsjonen ble homogenisert ved 400 kg/cm² i det første trinnet og 100 kg/cm² i det andre trinnet i 4-5 min.

Etter svelling i 5 timer ved 25 °C ble 15g PVP 90 (polyvinyl pyrrolidon) og 0,4g kaliumjodid oppløst i 702g vann, påfylt reaktoren og dispersjonen ble deretter polyme-
 30

risert i 1 time ved 60 °C og 9 timer ved 70 °C. Det ble dannet en monodispers suspensjon med en partikkeldiameter på 15 µm.

Eksempel 6

Porøse tværbundne polystyrenpartikler, 4,5 µm

- 5 4970g vann, 248,5g DOP og 24,85g SDS ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator ved 400 kg/cm² i det første trinnet og 100 kg/cm² i det andre trinnet i 25 min.

- Etter homogenisering ble 3947,6g av emulsjonen påfylt en kimsuspensjon av monodisperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på 1 µm. Det ble
10 brukt 1691,2g av kimsuspensjonen som inneholdt 1555,2g vann og 136,0g oligomere partikler.

- Etter omrøring i 20 timer ved 25 °C ble 5126,2g av de aktiverte kimpartiklene påfylt en emulsjon som inneholdt 42576g vann, 26,47g SDS, 536,5g PVP K-30, 2989,7g av 62,5 % DVB, 1991,7g styren og 4727,0g porogen (toluen). Emulsjonen
15 ble homogenisert ved 380 kg/cm² i det første trinnet og 100 kg/cm² i det andre trinnet i 30 minutter.

- Etter svelling i 20 timer ved 25 °C ble 42026,4g vann tilsatt til reaktoren og deretter ble dispersjonen polymerisert i 1 time ved 60 °C, 4 timer ved 70 °C og 2,5 timer ved 80 °C. Det ble dannet en monodispers suspensjon med en partikkeldiameter på
20 4,5 µm.

Eksempel 7

Porøse tværbundne polystyrenpartikler, 2,8 µm

- 2630g vann, 214,4g DOP, 291,9g aceton og 14,73g SDS ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator ved 400 kg/cm² i det første trinnet og 100 kg/cm² i det andre trinnet i 25 min.
25

Etter homogenisering ble 2994,6g av emulsjonen tilsatt en kimsuspensjon av monodisperse polystyrenpartikler med en partikkeldiameter på 0,5 µm. Det ble brukt 341,3g av kimsuspensjonen som inneholdt 290,4g vann og 50,9g polymerpartikler.

Etter omrøring i 20 timer ved 25 °C ble 3032,6g av den aktiverte kimsuspensjonen tilsatt en emulsjon som inneholdt 43375,1g vann, 31,42g SDS, 1412,7g PVP K-30, 2989,6 g av 62,9 % DVB, 1998,2g styren og 4780,7g porogen (toluen). Emulsjonen ble homogenisert ved 380 kg/ cm² i det første trinnet og 100 kg/ cm² i det andre trinnet i 60 min.

Etter svelling i 20 timer ved 25 °C, ble 42379,7g vann tilsatt til reaktoren og dispersjonen ble deretter polymerisert i 1 time ved 60 °C, 4 timer ved 70 °C og 2,5 timer ved 80 °C. Det ble dannet en monodispers suspensjon med en partikkeldiameter på 2,8 µm.

10 Eksempel 8

Porøse tverrbundne polystyrenpartikler, 2,6 µm

1548g vann, 16g PVP-K30, 2,4g SDS, 176,6g av 63 % DVB, 44g styren, 204,6g porogen (toluen) og 5,6g av 2,2'-azobis(2-metylbutyronitril) (AMBN) ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator med 400 kg/cm² i det første trinnet og 100 kg/ cm² i det andre trinnet i 35 min.

Etter homogeniseringen ble 1013,4g av emulsjonen tilsatt en kimsuspensjon av monodisperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på 0,65 µm. Det ble brukt 40,4g av kimsuspensjonen som inneholdt 36,8g vann og 3,58g oligomere partikler.

20 Etter svelling i 20 timer ved 25 °C ble 8g PVP K-30 og 0,8g kaliumjodid, oppløst i 794g vann, tilsatt til reaktoren og dispersjonen ble deretter polymerisert i 1 time ved 60 °C, 4 timer ved 70 °C og 2,5 timer ved 80 °C. Det ble dannet en monodispers suspensjon med en partikkeldiameter på 2,6 µm.

Eksempel 9

25 Tilberedning av opprinnelige kimparkler, 0,5 µm

280g styren ble ekstrahert med 500 ml 10 vekt% natrium hydroksid og deretter vasket med vann til pH 7 og deretter spylt med argon i 10 min. I en 2l reaktor ble 1400g vann og 0,53g boraks oppvarmet til 80 °C, og 100g vann ble fordampet for å fjerne oksygen. Deretter ble 0,56g natrium decylsulfat i 50ml kokende vann påfylt og omrørt i 10 minutter, deretter ble det vaskede og praktisk talt oksygenfrie styrenet tilsatt og omrørt i 15 min. Deretter ble 0,84g kalium peroksodisulfat påfylt i

100 ml kokende vann. Blandingen ble holdt ved 80 °C i en argonatmosfære i 13 timer. Det ble dannet en monodispers suspensjon av polymere partikler med en partikkeldiameter på 0,5 µm.

Eksempel 10

5 Faste metakrylpartikler med aminergrupper, 6 µm

900g vann, 90g DOP, 90g aceton og 5,4g SDS ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator med 380 kg/cm² i det første trinnet og 100 kg/cm² i det andre trinnet i 6-7 min.

10 Etter homogenisering ble 77,0g av emulsjonen tilsatt en kimsuspensjon av monodisperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på 1 µm. Det ble brukt 14,5g av kimsuspensjonen som inneholdt 13,2g vann og 1,3g med oligomere partikler.

15 Etter omrøring i 1 døgn ved 25 °C, ble 83,3g av de aktiverte kimpartiklene tilsatt med 864,6g vann, 2,0g SDS, 158,9g metyl metakrylat (MMA), 45,4g glycidyl metakrylat (GMA) og 22,7 etylenglykol dimetakrylat (EDMA).

Etter svelling i 15 timer ved 25 °C ble 788g vann tilsatt til reaktoren og deretter ble dispersjonen polymerisert i 6 timer ved 70 °C. Deretter ble 38,4g etylendiamin tilsatt til reaktoren og reaksjonen fikk deretter lov å fortsette i 18 timer. Det ble dannet en monodispers suspensjon med en partikkeldiameter på 6 µm.

20 Eksempel 11

Kjerne og skall partikler, 10 µm

Trinn 1

25 1200g vann, 120g DOP, 240g aceton og 7,2g SDS ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator med 400 kg/cm² i det første trinnet og 100kg/cm² i det andre trinnet i 7-8 min.

Etter homogenisering ble 83g av emulsjonen tilsatt en kimsuspensjon av monodisperse polystyrenpartikler med en partikkeldiameter på 2 µm. Det ble brukt 7,9g av kimsuspensjonen som inneholdt 6,5g vann og 1,4g polymere partikler.

Etter omrøring i 1 døgn ved 25 °C ble aceton fjernet ved fordamping under vakuum og 71g av de aktiverte kimpartiklene ble påfylt med 907g vann, 2,1g SDS, 138,4g metylstyren, og 34,6g av 55 % DVB.

5 Etter svelling i 20 timer ved 25 °C, ble 0,4g KJ oppløst i 647g vann, fylt på reaktoren og deretter polymerisert i 5 timer ved 70 °C (kjernen). Satsen ble deretter nedkjølt til 25 °C.

Trinn 2

550g av suspensjonen fra trinn 1 ble tatt ut og det vandige ble påfylt med 0,1g Methocel J 75MS (Hydroksy-Propyl Metylcellulose), 0,05g KJ og 0,1g SDS oppløst i 10 230g vann. Til denne satsen ble det tilsatt en blanding av 15,6g MMA, 12,5g GMA og 3,1g EDMA.

Etter omrøring i 2 timer ved 25 °C ble temperaturen hevet til 65 °C i 1 time og videre til 70 °C i 5 timer. Den endelige blandingen var monodispers og inneholdt partikler med en diameter på ca. 10 µm.

15 Eksempel 12

Faste polystyrenpartikler med klorgrupper, 200 µm

1370g vann, 82g DOP, 205g aceton og 8,2g SDS ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator ved 400 kg/cm² i det første trinnet og 100 kg/ cm² i det andre trinnet i 8-9 min.

20 Etter homogeniseringen ble 166g av emulsjonen påfylt en kimsuspensjon av monodisperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på 71 µm, Det ble brukt 79g av kimsuspensjonen som inneholdt 71,2g vann og 7,8g oligomere partikler.

25 Etter omrøring i 2 døgn ved 25 °C ble 222g av de aktiverte kimpartiklene påfylt en emulsjon som inneholdt 1583g vann, 8,5g Methocel K100, 124,4g styren, 3g av 62,8% DVB, 58,5g Vinyl Benzyklorid (VBC). Emulsjonen ble homogenisert ved 400 kg/ cm² i det første trinnet og 100 kg/ cm² i det andre trinnet i 5-6 minutter.

30 Etter svelling i 1 time ved 25 °C, ble temperaturen hevet til 60 °C i 1 time og videre til 70 °C i 10 timer. Det ble dannet en monodispers suspensjon med en partikkeldiameter på 200 µm.

Eksempel 13Porøse tverrbundne polystyrenpartikler som inneholder aminfunksjonalitet, 30 µm

1500g vann, 119g av bis(2-etylheksyl)adipat, 152g aceton og 8g natrium dodecylsulfat (SDS) ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator ved 400
 5 kg/ cm² i det første trinnet og 100 kg/cm² i det andre trinnet i 8-9 min.

Etter homogeniseringen ble 499g av emulsjonen tilsatt en kimsuspensjon av monodisperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på 5 µm. 93g av en kimsuspensjon som inneholdt 8g oligomere partikler og 85g vann ble benyttet.

Etter omrøring i 1 døgn, ble 96,9g av kimsuspensjonen som inneholdt aktiverte
 10 kimparkler tilsatt 1097,7g av en emulsjon som inneholdt 798,3g vann, 1,2g Methocel K100, 0,3g natrium dodecylsulfat, 34,74g av en 80 % divinylbenzen (DVB) (dvs. 80 vekt% DVB, 20 vekt% etylvinyl benzen og andre biprodukter fra DVB produksjonen), 52,8g styren, 4,2g av 2,2'- azobis(2-metylbutyronitril) og 205,7g toluen. Emulsjonen ble homogenisert ved 400 kg/ cm² i det første trinnet og
 15 100 kg/ cm² i det andre trinnet i 8-9 min.

Etter svelling ved 25 °C i 0,5 timer, ble en blanding av 299,8g vann, 0,5g Methocel K100, 0,1g natrium dodecylsulfat og 5,1g 4-aminostyren påfylt og svellingen fortsatt i ytterligere 3 timer. 506,2g vann og 3,37g Methocel K100 ble deretter tilsatt til reaktoren. Dispersjonen ble deretter polymerisert i 1 time ved 60 °C og 17 timer
 20 ved 70 °C, noe som ga en suspensjon av partikler med en diameter på 30 µm.

Partiklene ble vasket som beskrevet i Eksempel 1.

Eksempel 14Porøse tverrbundne polystyrenpartikler som inneholder aminfunksjonalitet, 30 µm

850g vann, 110,50g av bis(2-etylheksyl)adipat, 141,95g aceton og 4,25g natrium dodecylsulfat (SDS) ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator ved 400 kg/cm² i det første trinnet og 100 kg/ cm² i det andre trinnet i 8-9 min.
 25

Etter homogeniseringen ble 102,68g av emulsjonen tilsatt en kimsuspensjon av monodisperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på 5 µm. 27,21g av kimsuspensjonen som inneholdt 1,71g med oligomere partikler og 26,2g vann
 30 ble benyttet.

Etter omrøring ved 45 °C i 24 timer, ble 87,06g av kimsuspensjonen som inneholdt aktive kimparkler, tilsatt til 1436,08g av en emulsjon som inneholdt 1035,84g vann, 1,58g Methocel K-100, 0,5g natrium dodecylsulfat, 53,41g av en 80 % divi-
 5 nybenzen (DVB) [dvs. 80 vekt% DVB, 20 vekt% etylvinyl benzen og andre bipro-
 dukter ved DVB produksjonen], 56,07g styren, 6,71g av 2,2'-azobis(2-metyl-
 butyronitril), 269,41g toluen og 12,56g 4-amino-styren. Emulsjonen ble homogeni-
 sert uten tilsetning av 4-amino-styren ved 400 kg/ cm² i det første trinnet og 100
 kg/cm² i det andre trinnet i 8-9 min før emulsjonen ble blandet med 4-amino-
 styren.

10 Etter svelling ved 27 °C i 1 time, ble en blanding av 473,69g vann og 3,16g Metho-
 cel K-100 påfylt reaktoren. Dispersjonen ble deretter polymerisert i 1 time ved 60
 °C og 10 timer ved 70 °C, noe som ga en suspensjon av partikler med en diameter
 på 30 µm.

Partiklene ble vasket som beskrevet i Eksempel 1.

15 Eksempel 15

Tverrbundne polystyren partikler som inneholder aminfunksjonalitet, 32 µm

1380g vann, 179g bis(2-etylheksyl)adipat, 230g aceton og 7g natrium dodecylsul-
 fat (SDS) ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator ved 400
 kg/cm² i det første trinnet og 100 kg/ cm² i det andre trinnet i 10-12 min.

20 Etter homogeniseringen ble 292g av emulsjonen tilsatt en kimsuspensjon av mono-
 disperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på 5 µm. 79g av kim-
 suspensjonen som inneholdt 7g av de oligomere partiklene og 72g vann, ble brukt.

Etter omrøring ved 45 °C i 1 døgn, ble 52,5g av kimsuspensjonen som inneholdt
 aktiverte kimparkler tilsatt til 850,5g av en emulsjon som inneholdt 0,9g Methocel
 25 K-100, 0,3g natrium dodecylsulfat (SDS), 2,1g divinylbenzen(DVB) [dvs. 80 vekt%
 DVB, 20 vekt% etylvinylbenzen og andre biprodukter ved DVB produksjonen],
 174,1g styren, 58,7g aminostyren, og 12,9g av 2,2'-azobis(2-metylbutyronitril).
 Blandingen ble emulgert i 10 minutter ved å bruke en Ultra Turrax-blander.

Etter svelling ved 27 °C i 1 time, ble 281,6g vann og 1,9g Methocel K-100 fylt på
 30 reaktoren. Dispersjonen ble deretter polymerisert i 1 time ved 60 °C og 10 timer
 ved 70 °C noe som ga en suspensjon av partikler med en diameter på 32 µm.

Partiklene ble vasket som beskrevet i Eksempel 1. Diameteren ble målt på partikler dispergert i respektive vann, butylacetat og tetrahydrofuran.

Eksempel 16

Tverrbundne polystyrenpartikler som inneholder aminfunksjonalitet, 35 μm

- 5 1380g vann, 179g bis(2-etylheksyl)adipat, 230g aceton og 7g natrium dodecylsulfat (SDS) ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator ved 400 kg/cm² i det første trinnet og 100 kg/cm² i det andre trinnet i 10-12 minutter.

- Etter homogenisering ble 292g av emulsjonen påfylt en kimsuspensjon av mono-disperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på 5 μm . 79g av kimsuspensjonen som inneholdt 7g oligomere partikler og 72g vann, ble benyttet.
- 10

- Etter omrøring ved 45 °C i 1 døgn, ble 52,2g av kimsuspensjonen som inneholdt aktiverte kimparkler, tilsatt til 850,5g av en emulsjon som inneholdt 0,9g Methocel K-100, 0,3g natrium dodecylsulfat (SDS), 5,9g divinylbenzen (DVB) [dvs. 80 vekt% DVB, 20 vekt% etylvinyl benzen og andre biprodukter ved DVB produksjonen], 166,0g styren, 63,0g aminostyren og 12,9g 2,2'-azobis(2-metylbutyronitril). Blandingen ble emulgert i 10 minutter ved å bruke en Ultra Turrax-blander.
- 15

Etter svelling ved 27 °C i 1 time, ble 281,6g vann og 1g Methocel K-100 påfylt reaktoren. Dispersjonen ble deretter polymerisert i 1 time ved 60 °C og 10 timer ved 70 °C, noe som ga en suspensjon av partikler med en diameter på 35 μm .

- 20 Partiklene ble vasket som beskrevet i Eksempel 1. Diameteren ble målt på partikler dispergert i respektive vann, butylacetat og tetrahydrofuran.

Eksempel 17Tverrbundne polystyrenpartikler som inneholder aminfunksjonalitet, 35 μm

- 1380g vann, 179g bis(2-etylheksyl)adipat, 230g aceton og 7g natriumdodecylsulfat (SDS) ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator ved 400
- 5 kg/cm^2 i det første trinnet og $100 \text{ kg}/\text{cm}^2$ i det andre trinnet i 10-12 minutter.

Etter homogenisering ble 292g av emulsjonen påfylt en kimsuspensjon av mono-disperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på $5 \mu\text{m}$. 79g av kimsuspensjonen inneholdende 7g oligomere partikler og 72g vann, ble brukt.

- Etter omrøring ved 45°C i 1 døgn ble 52,2g av kimsuspensjonen inneholdende aktive kimparkikler tilsatt til 850,5g av en emulsjon som inneholdt 0,9g Methocel K-100, 0,3g natrium dodecylsulfat (SDS), 8,8g divinylbenzen (DVB) (dvs. 80 vekt% DVB, 20 vekt% etylvinylbenzen og andre biprodukter av DVB produksjonen), 167,3g styren, 58,7g aminostyren, og 12,9g 2,2'-azobis(2-metylbutyronitril). Blandingen ble emulgert i 10 minutter ved å bruke en Ultra Turrax-blander.
- 10

- Etter svelling ved 27°C i 1 time, ble 281,6g vann og 1,9g Methocel K-100 tilsatt til reaktoren. Dispersjonen ble deretter polymerisert i 1 time ved 60°C og 10 timer ved 70°C , som ga en suspensjon av partikler med en diameter på $35 \mu\text{m}$.
- 15

Partiklene ble vasket som beskrevet i Eksempel 1. Partikkeldiameteren ble målt på partikler dispergert henholdsvis i vann, butylacetat og tetrahydrofuran.

- En elementæranalyse viste et innhold av 3,0 vekt% nitrogen og 0,38 vekt% oksygen.
- 20

Eksempel 18Videre funksjonalisering av aminfunksjonaliserte partikler med karboksyl- og amidfunksjonalitet

- 5g av partiklene produsert i Eksempel 17 i metanol ble vasket med dioksan (3 x 180 ml). 2,07g av ravsyreanhydrid ble tilsatt til dioksansuspensjonen (96g). Blandingen ble oppvarmet og omrørt mekanisk ved 40°C i 3 timer. Partiklene ble vasket med dioksan (2 x 200 ml), metanol (100 ml) og dioksan (200 ml). IR spektret viste en bred topp ved 1750 til 1650 cm^{-1} som indikerer dannelse både av amid- og karboksylsyregrupper.
- 25
- 30

Elementæranalyse av tørkede partikler viste et innhold av 2,5 vekt% nitrogen og 9,3 vekt% oksygen. Dette indikerer en amin-omdanning på nær 100 %.

Eksempel 19

Videre funksjonalisering av aminfunksjonaliserte partikler med amidfunksjonalitet

- 5 5g av partiklene produsert i Eksempel 17 i metanol ble vasket med dioksan (3 x 180 ml). 4,23g bromeddiksyrebromid og 3,0g diisopropyletylamin ble tilsatt til dioksansuspensjonen (79g). Blandingen ble omrørt mekanisk ved 20 °C i 1 time. Partiklene ble vasket med dioksan (2 x 150 ml), dioksan med 20 % vann og 1g diisopropyletylamin (150 ml) og dioksan (2 x 150 ml).
- 10 IR-spektra viste en topp ved 1685 cm^{-1} som indikerer dannelse av amid-grupper.

En elementæranalyse av tørkede partikler viste et innhold av 13,2 vekt% brom som indikerte en omdanning på 96%.

Eksempel 20

Porøse tverrbundne polystyrenpartikler, 5,0 μm

- 15 2020,0g vann, 202,0g DOP, 202,0g aceton og 10,10g SDS ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator ved 400 kg/cm^2 i det første trinnet og 100 kg/cm^2 i det andre trinnet i 10 minutter.

Etter homogeniseringen ble 1429,3g av emulsjonen påfylt med en kimsuspensjon av monodisperse oligomere styrenpartikler med en partikkeldiameter på $0,9\text{ }\mu\text{m}$.

- 20 Det ble brukt 372,8g av kimsuspensjonen inneholdende 341,1g vann og 31,7g oligomere partikler.

- 25 Etter omrøring i 23 timer ved 25 °C ble 581,3g av den aktiverte kimsuspensjonen påfylt en emulsjon som inneholdt 7053,9g vann, 18,0g Methocel K-100, 883,0g av 80 % divinylbenzen (DVB) [dvs. 80 vekt% DVB, 20 vekt% etylvinylbenzen og andre biprodukter fra DVB produksjonen], 168,1g toluen og 525,6g n-heptan. Emulsjonen ble homogenisert i en to-trinns Manton Gaulin-homogenisator ved 400 kg/cm^2 i det første trinnet og 100 kg/cm^2 i det andre trinnet i 30 minutter.

Etter svelling i 20 timer ved 25 °C ble 3234,2g vann og 35,9g Methocel K-100 fylt på reaktoren og dispersjonen ble deretter polymerisert i 1 time ved 60 °C og 10

timer ved 70 °C. Det ble dannet en monodispers suspensjon med en partikkeldiameter på 5 μm .

Partiklene ble vasket som beskrevet i Eksempel 1.

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av monodisperse polymerpartikler hvilken fremgangsmåte omfatter:
 - 1) enten
 - 5 a) dannelse av en vandig dispersjon som omfatter
 - (i) monodisperse svellbare polymere (eller oligomere) kimpartikler,
 - (ii) dråper som omfatter en organisk forbindelse (f.eks. en polymerisasjonsinitiator) med en mol.vekt under 5000 Dalton og en vannløselighet ved 25 °C på mindre enn 10^{-2} g/l,
 - 10 (iii) et anionisk overflateaktivt stoff, og valgfritt,
 - (iv) et organisk løsemiddel i hvilket den nevnte organiske forbindelsen er løselig; og
 - b) tillate nevnte organiske forbindelse å diffundere inn i nevnte kimpartikler, eller
 - 15 a) danne en vandig dispersjon som omfatter monodisperse svellbare oligomere kimpartikler og et anionisk overflateaktivt stoff;
 - 2) la den vandige dispersjonen av kimpartikler komme i kontakt med en monomer valgt fra akryl monomerer, metakryl monomerer eller styren, divinylbenzen (DVB), etylvinylbenzen, aminostyren, metylstyren, dimetylstyren, etylstyren eller
 - 20 etylmetylstyren, som, der hvor nevnte organiske forbindelse er til stede, er minst 10 ganger mer vannløselig enn nevnte organiske forbindelse, og hvis påkrevet en vannløselig sterisk stabilisator, hvis påkrevet et porogen, og hvis påkrevet en polymerisasjonsinitiator og tillate nevnte monomer å diffundere inn i nevnte kimpartikler til å gi en vandig dispersjon av svellede kimpartikler; og
 - 25 3) initiere polymerisasjonen av nevnte monomer i en vandig dispersjon av svellede kimpartikler,
- karakterisert ved at størrelsesøkningen basert på diameteren (dvs. forholdet mellom diameteren av de svellede partiklene og diameteren til kimpartiklene) ikke er mindre enn 3,5; og
- 30 der hvor modus diameteren til nevnte svellede kimpartikler er større enn 5 μm , så inneholder den vandige fasen av nevnte vandige dispersjon av svellede kimpartikler under polymerisasjonen videre en celluloseeter som sterisk stabilisator og modus diameteren til de svellede partiklene er mindre enn 200 μm , eller ved at der hvor nevnte modus diameter for nevnte svellede kimpartikler ligger i området 1 til 25 μm
- 35 inneholder den vandige fasen av nevnte vandige dispersjon av svellede kimpartikler under polymerisasjonen videre polyvinylpyrrolidon som sterisk stabilisator.

2. Fremgangsmåte i henhold til krav 1,
karakterisert ved at en polyvinylpyrrolidon med vektmidlere mol.vekt
på fra 10 til 2000 kD blir brukt som nevnte steriske stabilisator.
3. Fremgangsmåte i henhold til hvilket som helst av kravene 1 til 2,
5 karakterisert ved at en polyvinylpyrrolidon blir brukt som en sterisk
stabilisator og modus diameteren til nevnte svellede kimpartikler er opp til 16 μm .
4. Fremgangsmåte i henhold til krav 2
karakterisert ved at der hvor den vandige fasen av nevnte vandige
dispersjon av svellede kimpartikler under polymerisasjonen videre inneholder som
10 en sterisk stabilisator en vannløselig celluloseeter, og modus diameteren til nevnte
svellede kimpartikler er større enn 15 μm .
5. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 eller krav 4,
karakterisert ved at en hydroksy propylmetyl cellulose blir brukt som
nevnte steriske stabilisator.
- 15 6. Fremgangsmåte i henhold til krav 5,
karakterisert ved at nevnte hydroksy propylmetyl cellulose er Methocel
K-100.
7. Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av kravene 1, 4, 5 eller 6,
karakterisert ved at en celluloseeter med en mol.vekt på 10 til 100 kD
20 blir brukt som nevnte steriske stabilisator.
8. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 til 7,
karakterisert ved at nevnte svellede kimpartikler inneholder minst to
porogener, av hvilke minst et er et løsemiddel for polymeren produsert i trinn (3)
og minst et ikke er et løsemiddel for polymeren produsert i trinn (3).
- 25 9. Fremgangsmåte i henhold til krav 8.
karakterisert ved at nevnte porogen omfatter toluen og n-heptan.
10. Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 9,
karakterisert ved at nevnte monomer i det minste utgjøres av 30
vekt% divinyl benzen.

11. Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 10, karakterisert ved at nevnte organiske forbindelse er dioktanoyl peroksid.
12. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, karakterisert ved at nevnte monomer omfatter minst to akryl- eller metakrylsyre eller ester monomere.
13. Fremgangsmåte i henhold til krav 12, karakterisert ved at glycidyl metakrylat brukes som nevnte monomer.
14. Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av kravene 1, 4 til 7 og 10, karakterisert ved at der hvor monomeren er en aminofunksjonalisert monomer (eller der hvor to eller flere monomere brukes og en komonomer er en amino funksjonalisert monomer), nevnte organiske forbindelse, hvis til stede, er en ikke-initiator og en polymerisasjonsinitiator blir tilsatt etter at nevnte kimpertikler har blitt svellet.
15. 15. Fremgangsmåte i henhold til krav 14, karakterisert ved at nevnte ikke-initiator er dioktyladipat.
16. Fremgangsmåte i henhold til krav 14 eller 15, karakterisert ved at nevnte polymerisasjonsinitiator er 2,2'- azobis-(2-metylbutyronitril).
17. Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 16, karakterisert ved at nevnte anioniske overflateaktive stoff er natrium dodecylsulfat.
18. Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av kravene 1 til 17, karakterisert ved at nevnte monodisperse polymerpartikler deretter blir belagt, impregnert eller derivatisert.
19. Fremgangsmåte i henhold til et hvilket som helst av kravene 14 til 17, karakterisert ved at det i trinn 2 tilsettes porogen.
20. Fremgangsmåte i henhold til krav 19, karakterisert ved at nevnte porogen er toluen.

22. Fremgangsmåte for vasking av monodisperse polymerpartikler, spesielt partikler produsert ved svelling av polymere (eller oligomere) kimpartikler i en vandig dispersjon og polymerisere en monomer inne i de svullede kimpartiklene, k a r a k t e r i s e r t v e d at metoden omfatter å la nevnte monodisperse kimpartikler komme i kontakt med butylacetat.
- 5