

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880002317.1

[51] Int. Cl.

C08G 77/08 (2006.01)

C07D 311/72 (2006.01)

[43] 公开日 2009年11月18日

[11] 公开号 CN 101583653A

[22] 申请日 2008.3.11

[21] 申请号 200880002317.1

[30] 优先权

[32] 2007.3.12 [33] EP [31] 07103939.0

[32] 2007.3.12 [33] EP [31] 07103950.7

[86] 国际申请 PCT/FI2008/050113 2008.3.11

[87] 国际公布 WO2008/110666 英 2008.9.18

[85] 进入国家阶段日期 2009.7.15

[71] 申请人 拜尔谢林医药公司

地址 芬兰土尔库

[72] 发明人 埃米莉亚·蒂蒂宁 哈里·尤卡赖宁

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

代理人 吴小瑛 刘春生

权利要求书1页 说明书23页 附图3页

[54] 发明名称

生育酚的应用

[57] 摘要

本发明涉及生育酚作为助催化剂在环状硅氧烷的开环聚合反应中的应用。本发明还涉及亲水性聚硅氧烷的制造方法，其中，含氢的环状硅氧烷与亲水性分子在第一催化剂存在下进行反应以获得单体，并在第二催化剂和作为助催化剂的生育酚存在下对所述单体进行聚合；其中所述亲水性分子为通式为(I) $H_2C = CH - (CHR)_n - O - (CHR^1CR^2R^3)_m$ R^4 或(II) $H_2C = CH - (CHR)_n - R^5$ 的含碳-碳双键的亲水性分子，n为0-4的整数，m为0-5的整数，R、R¹、R²、R³和R⁴分别独立地选自氢或C₁-C₆烷基，R⁵为含羰基的饱和环状烃。

1. 生育酚作为助催化剂在环状硅氧烷的开环聚合反应中的应用。
2. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述生育酚选自自由 D'L- α -生育酚、RRR- α -生育酚、D'L- α -生育酚乙酸酯和 RRR- α -生育酚乙酸酯组成的组。
3. 如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，所述环状硅氧烷选自自由七甲基环四硅氧烷和四甲基环四硅氧烷组成的组。
4. 亲水性聚硅氧烷聚合物的制造方法，其中，含氢的环状硅氧烷与亲水性分子在第一催化剂存在下进行反应以获得单体，并在第二催化剂和作为助催化剂的生育酚存在下使所述单体进行聚合，
其中，所述亲水性分子为具有通式(I)或(II)的含碳-碳双键的分子，
(I) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-(\text{CHR})_n-\text{O}-(\text{CHR}^1\text{CR}^2\text{R}^3)_m\text{R}^4$
(II) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-(\text{CHR})_n-\text{R}^5$
其中，n 为 0-4 的整数，m 为 0-5 的整数，R、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 分别独立地选自氢或 C₁-C₆ 烷基，R⁵ 为含羰基的饱和环状烃。
5. 如权利要求 4 所述的方法，其特征在于，所述环状硅氧烷选自自由七甲基环四硅氧烷和四甲基环四硅氧烷组成的组。
6. 亲水性聚硅氧烷，其通过权利要求 4 所述的方法获得。
7. 亲水性硅氧烷弹性体的制造方法，其包括在交联催化剂存在下使权利要求 6 所述的聚硅氧烷进行交联。
8. 如权利要求 7 所述的方法，其特征在于，所述交联催化剂选自自由过氧化物交联催化剂和铂交联催化剂组成的组。
9. 亲水性硅氧烷弹性体，其通过权利要求 7 所述的方法获得。
10. 如权利要求 9 所述的亲水性硅氧烷弹性体，其特征在于，所述弹性体不含铂。
11. 具有通式(III)的亲水性聚硅氧烷，其通过权利要求 7 所述的方法获得：
(III) $\text{EB}-(\text{B}_1-\text{B}_2-\text{B}_3)_k-\text{EB}$
其中，
EB 为末端阻断剂基团，B₁、B₂ 和 B₃ 独立地选自自由含亲水性基团和甲基的-Si-O-链、含两个甲基的-Si-O-链、和含乙烯基和甲基的-Si-O-链组成的组；
所述 B₁、B₂ 和 B₃ 沿所述聚硅氧烷链无规分布，k 为 15-50,000 的整数。

生育酚的应用

本发明涉及生育酚的应用以及亲水性聚硅氧烷的制造方法。本发明还涉及亲水性聚硅氧烷，亲水性硅氧烷弹性体的制造方法，以及亲水性硅氧烷弹性体。

发明背景

聚硅氧烷以多种方式应用于工业中，例如作为表面活性剂、涂层、分散剂、分散稳定剂、脱模剂、食品添加剂、密封剂、管材和医疗应用。聚硅氧烷还以多种方式应用于医药产业中，例如在药物递送应用中作为常规丸剂的涂层和作为可植入阴道内或子宫内的设备。最常使用的聚硅氧烷为聚二甲基硅氧烷(PDMS)，其为高度疏水、稳定且耐热的物质。PDMS 尤其适合用作调节药物释放速率的膜。然而，根据药物的亲水性和疏水性，由于 PDMS 为疏水性的，其不能用于所有药物。

然而，当利用磷腈类碱催化剂(phosphazene base catalyst)通过环状硅氧烷的开环聚合反应来制备聚硅氧烷时，需要大量的催化剂，从而导致在储存过程中聚合物交联。

已经将诸如 α -生育酚及其衍生物的位阻酚(Sterically hindered phenol)用在聚合反应中以放缓反应以及抑制凝胶和寡聚物的形成。基于其抗氧化作用，生育酚在聚合物中还作为稳定剂使用。

然而，仍然需要提供能够减少环状硅氧烷开环聚合反应过程中所用催化剂的量的助催化剂。另外，还需要提供能够在很大程度上降低(如果不能完全避免)由此获得的聚合物在储存过程中的交联的组分。

关于医疗应用，传统上通过改变药物释放系统的参数来调节药物的释放速率，例如通过改变膜的表面积、膜厚度、药量或膜中填料的量来调节释放。然而，如果预期释放速率具有显著的变化，或者如果不能改进递送设备的尺寸规格，则需要改进所述聚合物的组成。

已知可以通过向聚合物中加入降低或提高释放速率的取代基来改变聚二甲基硅氧烷的扩散特性。

向 PDMS 聚合物中加入聚环氧乙烷(PEO)基团可以提高药物的释放速率。Ullman 等人在 *Journal of Controlled Release* 10 (1989) 251-260 中公开了由含聚环氧乙烷和 PDMS 的嵌段共聚物构成的膜, 以及通过这些膜不同类固醇的释放。根据该文献, 当增加 PEO 基团的量时, 亲水性类固醇的释放提高, 亲脂性类固醇的释放降低。在该研究中, PEO 基团通过醚-键与硅氧烷基团的硅原子相连。

FI 107339 专利公开了通过基于硅氧烷的弹性体组合物来调节药物的释放速率以及所述弹性体组合物的制造方法, 其中, 所述组合物包含至少一种弹性体和可能包含的不交联的聚合物。所述组合物的弹性体或聚合物包含作为聚硅氧烷单元的烷氧基封端的接枝或嵌段或其混合的聚环氧烷基团。这些烷氧基封端的接枝或嵌段通过硅-碳键与硅氧烷单元相连。

Hu 等人的文献 “Synthesis and drug release property of polysiloxane containing pendant long alkyl ether group”, *Gaofenzi Xuebao*: (1) 62-67, 1997 *Kexue* (CA 126:200090)” 公开了基于硅酮的聚合物, 该聚合物在聚合步骤后利用醚基团进行了接枝, 并由此使硅氢化作用催化剂(Pt)留在聚合物中。当与硅酮橡胶混合时, 聚合物非常有用。该文献仅公开了简单的醚基团。所公开的接枝聚合物降低了药物的释放速率。

美国专利 6,346,553 公开了适合用作油-水-乳液和硅酮-水-乳液两者的表面活性剂的烷基甲基硅氧烷-聚环氧烷 (polyalkyleneoxide) -二甲基硅氧烷-共聚物, 以及所述共聚物的制造方法。可以通过直链或支链烯烃与环状硅氧烷之间的氢化硅烷化反应, 利用铂作为催化剂, 蒸馏烷化的环状硅氧烷, 在酸性催化剂存在下使所述四甲基二硅氧烷和可能的另一个环状硅氧烷进行聚合, 来制造所述共聚物。所获得的聚合物最后与末端不饱和的聚环氧烷聚合物进行氢化硅烷化。

US 6,294,634 公开了通过在没有溶剂的条件下, 加热二甲基硅氧烷、烷基取代的环状硅氧烷以及含氧化烯基团 (oxyalkylene-group) 的环状硅氧烷的混合物来制备硅氧烷组合物的方法。聚合反应的催化剂可以是, 例如碱金属的氢氧化物、醇盐或硅醇盐、路易斯酸、酸性磷腈或碱性磷腈。所述组合物仅包含少量的铂残留物, 或者完全不含铂。

US 3,427,271 公开了由二甲基硅氧烷单元、甲基-氧基烷基硅氧烷单元和

被甲基和更高级的烷基取代的硅氧烷单元组成的有机聚硅氧烷。所述聚合反应使用铂催化剂。

发明目的和发明简述

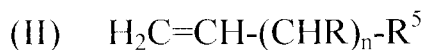
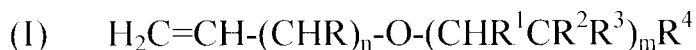
根据以上所述，本发明的目的是提供能够减少催化剂的量的助催化剂。本发明的另一个目的是降低聚合物在储存过程中的交联。

本发明的一个目的是提供能够轻易控制药物释放速率的不含铂的弹性体。

本发明的另一个目的是提供同时具有足够的机械特性的弹性体。

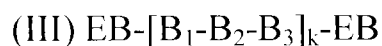
由此，本发明涉及生育酚作为助催化剂在环状硅氧烷的开环聚合反应中的应用。

本发明还涉及亲水性聚硅氧烷的制造方法，其中，含氢(hydrido-containing)的环状硅氧烷与亲水性分子在第一催化剂存在下进行反应以获得单体，并在第二催化剂和作为助催化剂的生育酚存在下使所述单体进行聚合；其中，所述亲水性分子为通式为(I)或(II)的含碳-碳双键的亲水性分子，



其中，n 为 0-4 的整数，m 为 0-5 的整数，R、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 分别独立地选自氢或 C₁-C₆ 烷基，R⁵ 为含羰基基团的饱和环状烃。

本发明还提供了具有通式(III)的亲水性聚硅氧烷，其由本发明的方法获得，



其中，

EB 为末端阻断剂基团(end blocker group)，B₁、B₂ 和 B₃ 独立地选自含亲水性基团和甲基的-Si-O-链，含两个甲基的-Si-O-链，和含乙烯基和甲基的-Si-O-链组成的组；

所述 B₁、B₂ 和 B₃ 沿所述聚硅氧烷链无规分布，k 为 15-50,000 的整数。

本发明还涉及亲水性硅氧烷弹性体的制造方法，以及由所述方法获得的亲水性硅氧烷弹性体，所述方法包括在交联催化剂存在下使本发明的聚硅氧烷交联。

附图说明

图 1: 本发明实施方案的单体合成的实例。

图 2: 本发明实施方案的阴离子开环聚合反应的实例。

图 3: 用于测量药物释放的设备。

图 4: 利用本发明的弹性体测量的药物渗透的一些结果。

发明详述

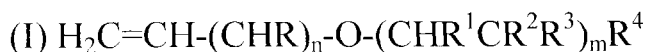
本发明涉及生育酚作为助催化剂在环状硅氧烷的开环聚合反应中的应用。

如在随后的实验部分将要显示的, 使用生育酚作为环状硅氧烷的开环聚合反应中的助催化剂时, 此反应所需的催化剂的量减少。另外, 当使用生育酚作为开环聚合反应中的助催化剂时, 聚合物在储存过程中的交联大大降低。

根据本发明的一个实施方案, 所述生育酚选自由 D'L- α -生育酚、RRR- α -生育酚、D'L- α -生育酚乙酸酯和 RRR- α -生育酚乙酸酯组成的组。当然, 也可以使用这些化合物的混合物。

根据本发明的另一个实施方案, 所述环状硅氧烷选自由七甲基环四硅氧烷和四甲基环四硅氧烷组成的组。

本发明还涉及亲水性聚硅氧烷的制造方法, 其中, 含氢的环状硅氧烷与亲水性分子在第一催化剂存在下进行反应以获得单体, 并在第二催化剂和作为助催化剂的生育酚存在下使所述单体进行聚合, 其中, 所述亲水性分子为具有通式(I)或(II)的含碳-碳双键的分子,



其中, n 为 0-4 的整数, m 为 0-5 的整数, R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基, R^5 为含羰基的饱和环状烃。

以上列出的细节和实施方案也可以用于本发明的方法。

因此, 本发明还涉及亲水性聚硅氧烷的制造方法, 其提供在聚合物的聚合反应和储存过程中不发生任何不利的交联反应的聚二甲基硅氧烷聚合物。这些聚合物可以交联以形成亲水性比 PDMS 弹性体更强的弹性体。此弹性体

可以简单并准确的控制药物从基于聚合物的药物递送系统中的释放速率。

根据本发明的一个实施方案，在聚合反应前对含亲水性部分的单体进行纯化。这样可以制造基本不含来自硅氢化反应的催化剂残留物的亲水性硅酮弹性体。当在该第一步骤中使用铂催化剂时，根据该实施方案制备产生的弹性体基本不含铂，前提是在交联步骤中没有使用铂。

可以利用任何已知的方法对所获得的单体进行纯化，例如通过减压蒸馏。纯化的目的是除去未反应的不饱和起始原料、由此形成的烷化产物，尤其是除去催化剂残留物(例如铂残留物)。此时，蒸馏是从最终弹性体中完全除去铂催化剂的最简单方法，因此是本发明的优选方法。

根据实施方案，含氢的环状硅氧烷选自自由七甲基环四硅氧烷和四甲基环四硅氧烷组成的组。其它环状硅氧烷也可以用于共聚反应，例如八甲基环四硅氧烷。

根据另一个实施方案，所述亲水性分子选自自由烯丙基乙醚、烯丙基甲醚、烯丙基丙醚、烯丙基丁醚、烯丙基戊醚、丁基乙烯基醚、丙基乙烯基醚、叔戊基乙烯基醚和烯丙基乙酸酯组成的组。

硅氢化反应的反应温度可以在室温至 250-300℃之间变化，优选 20-170℃，更优选 50-170℃，最优选 50-95℃。可能需要将反应加热至 100℃或更高，尤其当催化剂的活性由于反应混合物中存在水而降低，或者由于使催化剂浆化成稀释的液体而降低的情况。

合适的催化剂为，例如基于铂或者基于铂络合物的氢化硅烷化催化剂，其公开于例如 US 3,220,972、US 3,715,334、US 3,775,452、US 3,814,730、US 4,421,903 和 US 4,288,345 中。一些合适的催化剂为氯铂酸盐、铂-乙酰丙酮、铂二乙烯基二硅氧烷络合物、六甲基二铂和卤化铂与具有双键的不同化合物(例如乙烯、丙烯、有机乙烯基硅氧烷或苯乙烯)的络合物。还可以使用其它催化剂，例如钨、铈、钡、钕和铟以及它们的络合物。

根据本发明优选的实施方案，所述第一催化剂为铂催化剂。由于优选在聚合前对所述单体进行纯化，所获得的聚合物以及进一步获得的弹性体不含铂，前提是在交联步骤没有使用铂。

聚合反应可以是均聚反应或者共聚反应，在共聚反应的情况下，聚合步骤中存在共聚单体。所述共聚单体可以是，例如乙烯基共聚单体，其选自自由

含乙烯基的环状或线性低分子量硅氧烷(例如 1,3,5,7-四乙烯基-1,3,5,7-四甲基环四硅氧烷)组成的组。由此,所述环状硅氧烷可以与不同的环状硅氧烷和/或线性硅氧烷进行共聚。

开环聚合反应通常由酸性催化剂或碱性催化剂催化。合适的碱性催化剂的实例为碱金属氢氧化物及其与醇的络合物、碱金属醇盐、碱金属硅醇盐、含磷含氮的卤化物(phosphorous nitric halide)。优选的催化剂为硅醇钾和磷腈类碱(phosphazene bases)。合适的酸性催化剂的实例为强酸(如硫酸)、乙酸或三氟甲磺酸、刘易斯酸(如三氟化硼或氯化铝)或强酸性离子交换树脂。

聚合反应可以,例如在溶剂中、不含溶剂下或作为乳剂进行。在一些情况下,为了调节反应速度并达到某种程度的聚合,可以使用合适的溶剂。如果使用溶剂,一些合适的溶剂可以为液态烃(如己烷和庚烷)、硅酮(如聚二有机基硅氧烷)、硅烷醇(如三烷基硅烷醇),并且在一些情况下可以是醇(例如含 1-8 个碳原子的醇)。在一些情况下,反应中存在的水使得对反应的控制更容易。

根据本发明再一个实施方案,聚合步骤中存在末端阻断剂。所述末端阻断剂可以选自自由线性低分子量硅氧烷(例如 1,1,3,3-四乙烯基二甲基硅氧烷)组成的组。

末端阻断剂可用于调节聚合物的摩尔质量或在聚合物链的末端引入官能团。

根据本发明的一个实施方案,所述第二催化剂选自磷腈类碱、硅醇铵、硅醇钾、硅醇钠、硅醇锂及其混合物组成的组。

磷腈类碱是聚合反应的有效催化剂,根据硅氧烷的量,所使用催化剂的量可以很小,例如 1-2000ppm,优选 2-1000ppm,更优选 2-500ppm。在实践中,催化剂的量还与反应速率以及聚合物的期望摩尔质量有关。催化剂的量可以为,例如 2-200ppm。

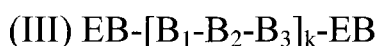
任何合适的磷腈类碱都可以用作催化剂,尤其是液体形式或者可以溶解在液体中的磷腈类碱。可商购的磷腈类碱的一些实例为 1-叔丁基-4,4,4-三(二甲基氨基)-2,2-双[三(二甲基氨基)-磷烯基氨基]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -链二(磷腈)(1-tert-butyl-4,4,4-tris(dimethylamino)-2,2-bis[tris(dimethylamino)-phosphoranylidenamino-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -catenadi(phosphazene))、1-叔丁基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)

基)- $2\Delta^5,4\Delta^5$ -链二(磷腈)和 1-叔辛基-4,4,4-三(二甲基氨基)-2,2-二[三(二甲基氨基)-膦烯基氨基]- $2\Delta^5,4\Delta^5$ -链二(磷腈)。

根据催化剂的活性以及目标产物,聚合步骤的反应时间的范围可以为 30 分钟-数小时。聚合反应的温度范围可以是室温- 250°C ,优选为 $80-200^{\circ}\text{C}$,更优选为 $120-150^{\circ}\text{C}$ 。

可以通过定时间隔抽取样品并利用已知方法对其进行分析(例如通过凝胶渗透层析法分析摩尔质量),以控制聚合反应。可以通过加入使催化剂失活的合适的中和试剂使聚合反应终止。通常,在惰性气氛(例如氮)下进行所述反应。

本发明还涉及具有通式(III)的亲水性聚硅氧烷



其中,

EB 为末端阻断剂基团, B_1 、 B_2 和 B_3 独立地选自由含亲水性基团和甲基的-Si-O-链,含两个甲基的-Si-O-链,和含乙烯基和甲基的-Si-O-链组成的组;

所述 B_1 、 B_2 和 B_3 沿所述聚硅氧烷链无规分布, k 为 15-50,000 的整数。

可以通过本发明的方法获得亲水性聚硅氧烷。

根据本发明的一个实施方案,所述亲水性基团选自由丙乙醚、乙丁醚、丙基环己酮、丙甲醚、二丙醚、丙丁醚、丙戊醚、乙丙醚、乙基叔戊醚以及丙基乙酸酯(propylacetate)组成的组。

根据本发明的另一个实施方案,所述末端阻断剂基团选自由线性低分子量硅氧烷组成的组。

根据本发明的一个实施方案,聚合物材料是可以固化的,即,其可以与交联催化剂交联。根据实施方案,所述交联催化剂为过氧化物。弹性体可以不必是不含铂的弹性体,可以使用基于铂的交联催化剂。以上列出的细节和实施方案也可以用于本发明的亲水性聚硅氧烷。

本发明还涉及亲水性硅氧烷弹性体的制造方法,其包括在存在交联催化剂的情况下,使本发明的聚硅氧烷进行交联,本发明还涉及通过所述方法获得的亲水性硅氧烷弹性体。根据一个实施方案,所述交联催化剂可以是,例如过氧化物交联催化剂或者铂交联催化剂。如果需要不含铂的弹性体,优选应用过氧化物进行交联。

根据本发明的另一个方面，本发明涉及可通过上述方法获得的亲水性硅氧烷弹性体。

以上列出的细节和实施方案也可以应用于本方法以及本发明的弹性体。

弹性体通常通过使用任何已知催化剂和/或引发剂(例如过氧化物)进行交联、照射、氢化硅烷化或缩合制得。例如，可以使用有机乙烯基特异性或非特异性过氧化物，例如二-叔丁基过氧化物和 2,5-双-(叔丁基过氧化物)-2,5-二甲基己烷或过氧化苯甲酰、叔丁基过氧化-2-乙基己酸酯和/或 2,4-二氯过氧化苯甲酰。催化剂量的范围可以是，例如 0.1-5 重量份/100 重量份硅氧烷。

本文使用的基于硅氧烷的弹性体可以指代由被双取代的硅氧烷单元构成的弹性体，其中所述取代基可以是取代的或未取代的低级烷基，优选 C₁-C₆ 烷基或苯基。一些与硅原子相连的取代基为通过硅-碳键与硅原子相连的取代的烷氧基基团。

上述 C₁-C₆ 烷基表示甲基、乙基、丙基、丁基、戊基和己基，以及其所有异构体。

在下文中，当提及取代的烷氧基基团时，意指通过硅-碳键与硅原子相连的此类取代的烷氧基基团。

根据一个实施方案，弹性体组合物可由一个基于单交联硅氧烷的聚合物组成。根据另一个实施方案，弹性体组合物可以由两个穿插的弹性体组成。由此，第一弹性体可以包含上述取代的烷氧基，第二弹性体可以是基于硅氧烷的弹性体(例如 PDMS)。第二弹性体还可以包含上述取代的烷氧基。

本发明的弹性体组合物可以用作调节药物释放速率的膜(membrane)(或薄膜(film))或者基质。药物表示可以向动物施予的任何药学上有活性的成分。所述膜或薄膜可以通过任何已知的方法制造，例如铸造、挤出、压制、模制、涂覆、喷射或浸渍。

可以通过取代的烷氧基基团的量和/或通过所述药物的性质来控制弹性体的药物释放速率。

根据另一个实施方案，所述弹性体组合物可以是混合物，其包含基于硅氧烷的弹性体(例如 PDMS)和至少一种聚硅氧烷聚合物或含有取代的烷氧基基团的共聚物。

根据一个实施方案，为了提高由所述弹性体组合物制得的膜的强度，所

述弹性体组合物还包含填料，例如无定形硅石。其它可能的填料包括氧化铝、氧化钛、云母、碳酸钙、各种纤维以及硫酸钡。填料的量取决于填料的性质以及弹性体的用途。补强填料(例如硅石)的量通常为 1-50 重量份，优选 15-40 重量份，其它填料的量为 1-200 重量份。

实验部分

聚合反应可以于氮气氛围下，在油浴中的配有机械搅拌器的 100ml 圆底玻璃容器中进行。将单体和其它起始化学物质以及末端阻断剂加入到该容器中，所述起始化学物质可是，例如 D'L- α -生育酚(0.01 wt-%)、乙烯基共聚单体(例如，四甲基四乙烯基环四硅氧烷(MV₄), 0.01 mol-%)或乙烯基共聚物；所述末端阻断剂可以为，例如四甲基二乙烯基二硅氧烷。通过改变起始化学物质之间的化学计量，可以改变聚合物的分子量和制得的弹性体的交联密度。聚合反应的温度为 150°C，并且进行非常剧烈的混合(200-400rpm)。当反应溶液的温度达到 150°C 时，利用微量注射器通过隔膜(septum)将 50ppm 1-叔丁基-4,4,4-三(二甲基氨基)-2,2-双[三(二甲基氨基)-膦烯基氨基]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -链二(磷脂)加入到溶液表面以下。开环聚合反应立即开始并快速进行至终点，或者在约 30 分钟内逐步进行反应。当聚合得到目标产物时，通过加入等量的三(三甲代甲硅烷基)磷酸酯使催化剂失活。在反应的早期阶段，粘度快速提高，在一些实验中，聚合反应进行期间粘度开始轻微下降。该现象的出现归因于随着聚合反应向其热动力学平衡方向的接近，低分子量环状分子和线性分子的量的增加。

实施例 1

起始化学物质

取代物：烯丙基乙醚(Aldrich)

起始硅氧烷：七甲基环四硅氧烷(Clariant)

单体合成的催化剂：Pt-二乙烯基四甲基二硅氧烷，含 2.3wt-% Pt 的二甲苯(ABCR)

聚合反应催化剂：磷脂类碱(1-叔丁基-4,4,4-三(二甲基氨基)-2,2-双[三(二甲基氨基)-膦烯基氨基]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -链二(磷脂)(Fluka Chimika)

助催化剂: D'L- α -生育酚(Roche)

乙烯基共聚单体: 1,3,5,7-四乙烯基-1,3,5,7-四甲基环四硅氧烷, MV₄ (Gelest)

末端阻断剂: 乙烯基封端的聚(二甲基硅氧烷), DMS-V21 (ABCR)

聚合反应催化剂的减活剂: 三(三甲代甲硅烷基)磷酸酯(Fluka Chimika)

单体合成

将七甲基环四硅氧烷和烯丙基乙醚在装配有回流冷凝器的 50ml 圆底玻璃容器中称重, 所使用的化学计量关系为 1.1:1(乙烯基:SiH)。将容器置于油浴中, 并使氮气通过。将油浴加热至 65°C, 并利用微量注射器通过隔膜向反应溶液中加入催化剂(20ppm Pt)。数分钟后, 放出热量, 液体的颜色由清澈至淡褐色。利用 FT-IR 通过 SiH (2100 cm⁻¹)和乙烯基(1650 cm⁻¹)吸收的消失监测反应。每小时定时抽取样品, 根据 FTIR, 2.5 小时后反应结束(1650 cm⁻¹的乙烯基峰消失)。

将由此制得的单体(1,1-3,3-5,5-7-七甲基-7-丙乙醚-环四硅氧烷)在减压(P < 10 mbar)下蒸馏。发现, 大部分初馏物都是未反应的七甲基环四硅氧烷。另外, 进行蒸馏以从单体(蒸馏物)中除去铂。利用气相色谱对单体的纯度进行分析(Agilent Technologies 6890 N network GC System, FID detector), 纯度为 95 % (面积%)。

1,1-3,3-5,5-7-七甲基-7-丙乙醚-环四硅氧烷的聚合

氮气氛下, 在装配有悬臂式搅拌器的 100ml 圆底玻璃容器中进行开环聚合反应。聚合反应的温度设定为 150°C。容器中装有 25g 单体(98.69 wt-%)、0.01 wt-% D'L- α -生育酚、0.10 wt-% MV₄ 和 1.20 wt-%末端阻断剂。当反应溶液达到所需温度时, 通过隔膜加入磷腈类催化剂(50ppm)。聚合反应缓慢起始, 直至 10 分钟后, 粘度有明显提高。减慢混合速度继续进行聚合反应 30 分钟, 之后利用等量的三(三甲代甲硅烷基)磷酸酯使催化剂失活。

然后, 在短程刮膜式蒸发器(short path wiped film evaporator)中(P < 1 mbar, T = 90°C)从挥发成分中气提所述聚合物。进行该步骤的目的是从聚合物中除去未反应的单体和低分子量的环状和线性分子。

实施例 2

起始化学物质

取代物：正丁基乙烯基醚(BASF)

起始硅氧烷：七甲基环四硅氧烷(Clariant)

单体合成的催化剂：Pt-二乙烯基四甲基二硅氧烷，含 2.3wt-% Pt 的二甲苯(ABCR)

聚合反应催化剂：磷腈类碱(1-叔丁基-4,4,4-三(二甲基氨基)-2,2-双[三(二甲基氨基)-磷烯基氨基]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -链二(磷腈)(Fluka Chimika)

乙烯基共聚单体：1,3,5,7-四乙烯基-1,3,5,7-四甲基环四硅氧烷，MV₄(Gelest)

末端阻断剂：1,1,3,3-四乙烯基二甲基二硅氧烷(ABCR)

聚合反应催化剂的减活剂：三(三甲代甲硅烷基)磷酸酯(Fluka Chimika)

单体合成

使用与实施例 1 相同的步骤进行单体合成。所使用的取代物(正丁基乙烯基醚)使反应过程更快速(总时间为 0.5h)更完全。通过 FTIR 没有观察到剩余的 Si-H(在 2050 cm⁻¹)。通过蒸馏对产物 1,1-3,3-5,5-7-七甲基-7-乙丁醚-环四硅氧烷进行纯化。

1,1-3,3-5,5-7-七甲基-7-乙丁醚-环四硅氧烷的聚合

利用与实施例 1 相同的步骤进行聚合物的合成。所装入的起始化学物质为 25g 1,1-3,3-5,5-7-七甲基-7-乙丁醚-环四硅氧烷(99.4 wt-%)、0.10 wt-% 乙烯基共聚单体(MV₄)和 0.80 wt-%末端阻断剂。起始聚合反应所需要的催化剂的量为 100ppm，其通过隔膜在 30 分钟内分两步装入。与实施例 1 相比，聚合反应产生的聚合物的分子量较低。

实施例 3

起始化学物质

取代物：正丁基乙烯基醚(BASF)

起始硅氧烷：七甲基环四硅氧烷(Clariant)

单体合成的催化剂：Pt-二乙烯基四甲基二硅氧烷，含 2.3wt-% Pt 的二甲

苯(ABCR)

聚合反应催化剂：磷腈类碱(1-叔丁基-4,4,4-三(二甲基氨基)-2,2-双[三(二甲基氨基)-膦烯基氨基]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -链二(磷腈) (Fluka Chimika)

助催化剂：D'L- α -生育酚(Roche)

乙烯基共聚单体：1,3,5,7-四乙烯基-1,3,5,7-四甲基环四硅氧烷，MV₄ (Gelest)

末端阻断剂：1,1,3,3-四乙烯基二甲基二硅氧烷(ABCR)

聚合反应催化剂的减活剂：三(三甲代甲硅烷基)磷酸酯(Fluka Chimika)

单体合成

使用与实施例 1 相同的步骤进行单体合成。本实施例使用不同的取代物(正丁基乙烯基醚)，反应速度快得多，在 0.5 小时后完成反应。根据 FT-IR，没有 Si-H 基团残留。

1,1-3,3-5,5-7-七甲基-7-乙丁醚-环四硅氧烷的聚合

利用与实施例 1 相同的步骤进行聚合物的合成。与实施例 1 和 2 相比，聚合物的起始更快(根据粘度)，并且更完全。

实施例 4

起始化学物质

取代物：2-烯丙基环己酮(Aldrich)

起始硅氧烷：七甲基环四硅氧烷(Clariant)

单体合成的催化剂：Pt-二乙烯基四甲基二硅氧烷，含 2.3wt-% Pt 的二甲苯(ABCR)

聚合反应催化剂：磷腈类碱(1-叔丁基-4,4,4-三(二甲基氨基)-2,2-双[三(二甲基氨基)-膦烯基氨基]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -链二(磷腈) (Fluka Chimika)

助催化剂：D'L- α -生育酚(Roche)

乙烯基共聚单体：1,3,5,7-四乙烯基-1,3,5,7-四甲基环四硅氧烷，MV₄ (Gelest)

单体合成

使用与实施例 1 相同的步骤进行单体合成。在 2 小时内逐步发生硅氢化反应(根据 FTIR)，颜色同时变为淡黄色。通过蒸馏对产物 1,1-3,3-5,5-7-七甲

基-7-丙基环己酮-环四硅氧烷进行纯化。

1,1-3,3-5,5-7-七甲基-7-丙基环己酮-环四硅氧烷的聚合

使用与实施例 1 相同的步骤进行聚合反应。聚合反应在逐渐加入的催化剂的量达到 600ppm 时起始。聚合反应进行的速度比实施例 1-3 慢。

实施例 5

起始化学物质

取代物：正丁基乙烯基醚(BASF)

起始硅氧烷：七甲基环四硅氧烷(Clariant)

单体合成的催化剂：Pt-二乙烯基四甲基二硅氧烷，含 2.3wt-% Pt 的二甲苯(ABCR)

聚合反应催化剂：磷腈类碱(1-叔丁基-4,4,4-三(二甲基氨基)-2,2-双[三(二甲基氨基)-膦烯基氨基]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -链二(磷腈) (Fluka Chimika)

助催化剂：D'L- α -生育酚(DSM)

乙烯基共聚单体：1,3,5,7-四乙烯基-1,3,5,7-四甲基环四硅氧烷，MV₄ (Gelest)

末端阻断剂：1,1,3,3-四乙烯基二甲基硅氧烷 (ABCR)

聚合反应催化剂的减活剂：三(三甲代甲硅烷基)磷酸酯(Fluka Chimika)

单体合成

使用与实施例 1 相同的步骤进行单体合成。反应速度比实施例 1 和 2 快，即大约 10 分钟。反应结束时，根据 FTIR，溶液中不含任何 SiH 基团。通过蒸馏对产物 1,1-3,3-5,5-7-七甲基-7-乙丁醚-环四硅氧烷进行纯化。

1,1-3,3-5,5-7-七甲基-7-乙丁醚-环四硅氧烷的聚合

使用与实施例 1 相同的步骤进行聚合反应。聚合反应很成功。

实施例 6

起始化学物质

取代物：烯丙基乙醚(Aldrich)

起始硅氧烷：七甲基环四硅氧烷(Clariant)

单体合成的催化剂：Pt-二乙烯基四甲基二硅氧烷，含 2.3wt-% Pt 的二甲

苯(ABCR)

聚合反应催化剂: 磷腈类碱(1-叔丁基-4,4,4-三(二甲基氨基)-2,2-双[三(二甲基氨基)-磷烯基氨基]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -链二(磷腈) (Fluka Chimika)

助催化剂: D'L- α -生育酚(Roche)

乙烯基共聚单体: 1,3,5-三乙烯基-1,3,5-三甲基环四硅氧烷, MV₃ (Gelest)

末端阻断剂: 乙烯基封端的聚(二甲基硅氧烷), DMS-V21 (ABCR)

聚合反应催化剂的减活剂: 三(三甲代甲硅烷基)磷酸酯(Fluka Chimika)

补强热解硅石(Reinforcing fumed silica): Aerosil R106 (Degussa)

固化剂: 叔丁基过氧化-2-乙基己酸酯 TBPEH (Interchim Austria)

单体合成

将烯丙基乙醚和七甲基环四硅氧烷装入到装配有回流冷凝器的圆底玻璃容器中。乙烯基/SiH 的化学计量关系为 1.1:1。将容器置于油浴中,并在氮气氛下进行反应。将油浴加热至 65°C,通过隔膜加入催化剂(20ppm Pt)。数分钟后,观察到有热量放出,同时反应溶液的颜色由清澈变至淡褐色。利用 FT-IR 通过 SiH (2100 cm⁻¹)和乙烯基(1650 cm⁻¹)吸收的消失监测反应。每小时定时抽取样品,根据 FTIR, 2.5 小时后反应结束(1650 cm⁻¹ 的乙烯基峰消失)。在减压(p < 10 mbar)下蒸馏由此制得的单体(1,1-3,3-5,5-7-七甲基-7-丙乙醚-环四硅氧烷)。发现,大部分初馏物都是未反应的七甲基环四硅氧烷。再次进行蒸馏以从单体(蒸馏物)中除去铂。利用 GC 对单体的纯度进行分析,纯度为 95 % (面积%)。

1,1,3,3,5,5,7-七甲基-7-丙乙醚-环四硅氧烷的聚合

氮气氛下,在装配有悬臂式搅拌器的 100ml 圆底玻璃容器中进行开环聚合反应。聚合反应的温度设定为 150°C。容器中装有 25g 单体(98.09 wt-%)、0.01 wt-% D'L- α -生育酚、0.70 wt-% MV₃ 和 1.20 wt-%末端阻断剂。当反应溶液达到所需温度时,通过隔膜加入磷腈催化剂(50ppm)。聚合反应缓慢起始,直至 10 分钟后,粘度有明显提高。减慢混合速度继续进行聚合反应 30 分钟,之后利用等量的三(三甲代甲硅烷基)磷酸酯使催化剂失活。

然后,在短程刮膜式蒸馏器 (P < 1 mbar, T = 90°C) 中从挥发成分中气提所述聚合物。进行该步骤的目的是从聚合物中除去未反应的单体和低分子量

的环状和线性分子。

弹性体的制备

经气提的聚合物在捏合机中与 25 wt-% 热解硅石和 1.5 wt-% TBPEH-过氧化物一起进行混合。当机器中的物质(base)达到均质时, 在热压机(120°C)下于离型薄膜(release film)间制备厚度不同的板。随后在真空炉(100°C, P < 10 mbar, 1 h)中对所述板进行后固化, 以除去过氧化物分解产物。

实施例 7-16

在这些实施例中, 制备各种被亲水性修饰的可聚合单体。然后, 这些单体与具有乙烯基官能团的共聚单体进行共聚化。接着, 将所制备的聚合物与硅石混合, 并利用乙烯基特异性过氧化物进行固化, 检测其在药物释放的医疗应用中的作用。

单体制备

通过七甲基环四硅氧烷(HMCTS, Clariant)和所选择的含双键的亲水性分子的硅氢化反应合成所使用的单体。亲水性基团多为具有末端双键的类醚结构。使用铂-二乙烯基四甲基二硅氧烷(Pt-DVTMDS, ABCR)络合物作为硅氢化反应的催化剂, 在一些情况下还测试固体铂和钨催化剂。乙烯基/Si-H 的摩尔比例多为 1.1:1。反应首先在 8ml 小瓶中进行, 简单的在油浴中搅拌下加热反应混合物。如果小规模实验成功, 下一步将反应放大以产生足够用于蒸馏和聚合的物质。温度通常为 65°C, 所使用催化剂的量为 20ppm。

下面以缩写名称对一些成分进行描述。例如,

HMCTS 代表七甲基环四硅氧烷,

Pt-DVTMDS 代表铂-二乙烯四甲基二硅氧烷络合物,

MV₄ 代表 1,3,5,7-四乙烯基-1,3,5,7-四甲基环四硅氧烷,

MV₃ 代表 1,3,5-三乙烯基-1,3,5-三甲基环三硅氧烷,

D₄gAME 代表 1,1,3,3,5,5,7-七甲基-7-丙甲醚环四硅氧烷,

D₄gAEE 代表 1,1,3,3,5,5,7-七甲基-7-丙乙醚环四硅氧烷,

D₄gBVE 代表 1,1,3,3,5,5,7-七甲基-7-乙丁醚环四硅氧烷,

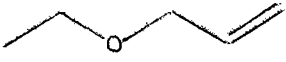

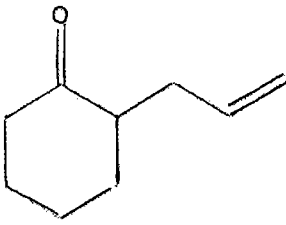
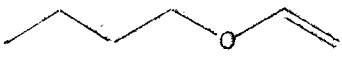
D₄gACHN 代表 1,1,3,3,5,5,7-七甲基-7-丙基环己酮环四硅氧烷,

DMS-V21 代表乙烯基封端的聚二甲基硅氧烷, 以及

TBPEH 代表叔丁基过氧化-2-乙基己酸酯。

在这些实施例中，对四个不同的衍生物进行了单体合成方面的测试。表 1 列出了它们的结构、名称、缩写和生产商。

表 1

	烯丙基乙醚 AEE Aldrich
	烯丙基甲醚 AME ABCR
	2-烯丙基环己酮 ACHN Aldrich
	正丁基乙烯基醚 BVE BASF

硅氢化反应最容易在末端双键中发生，所有的受测分子都有一个末端双键。作为单体合成的一个实例，图 1 显示通过硅氢化反应由七甲基环四硅氧烷和烯丙基甲醚合成 D₄gAME-单体的反应方案。

通过 FT-IR (Nicolet 760)对硅氢化反应进行监测。当 Si-H 在 2100 cm⁻¹ 的 IR 强吸收消失或者 C=C 在 1650 cm⁻¹ 的吸收消失时，表示反应已经准备就绪。在多数情况下，反应时间为约 3 小时，并且仍留有一些未反应的物质，但丁基乙烯基醚的硅氢化反应在半小时以内完成，在反应混合物中没有剩余的 Si-H 基团。

表 2

衍生物	催化剂	温度	反应时间	评论
AME	Pt-DVTMDS	55-60°C	2-3h	进行良好
AEE	Pt-DVTMDS	65°C	2.5h	进行良好
BVE	Pt-DVTMDS	65°C	15min	进行良好
ACHN	Pt-DVTMDS	70°C	2.5h	进行良好

利用烯丙基甲醚、烯丙基乙醚、正丁基乙烯基醚和烯丙基环己酮可以成功地进行单体合成。在 65°C、利用 20ppm Pt-DVTMDS 催化剂时，所有这些合成反应良好。从表 2 可以看出，反应时间变化非常大。大规模(100g)反应在配备有回流冷凝器和氮气进口的 250ml 圆底烧瓶中进行。向反应混合物中加入催化剂时务必小心，因为在第一步骤的硅氢化反应过程中有明显的热量放出。

单体纯化

在聚合之前，单体必须进行蒸馏以达到至少 95%的纯度(通过气相色谱峰的面积%确定)。利用微蒸馏仪、油浴和真空泵进行蒸馏。将压力减至 10mbar 以下，并且多数情况下，油浴的温度必须升至约 110°C 直至蒸馏出主要产物。蒸馏后，利用 GC-MC 检测所收集的单体蒸馏物的纯度，并通过向含单体的容器中加入约 20 体积%的分子筛利用 4Å 的分子筛进行干燥。

聚合反应

利用大约 2g 干燥的单体和 50ppm 催化剂在 8ml 的小瓶中开始聚合实验。对不同的单体和反应条件进行测试。该反应是阴离子开环聚合反应，可以使用硅醇钾和磷腈类碱催化剂。图 2 显示 D₄AEE 阴离子开环聚合反应的简化方案。在该小型试验获得良好的结果后，利用试剂(例如末端阻断剂、乙烯基共聚单体和诸如 D'L- α -生育酚的添加剂)在 100ml 三颈烧瓶和 30ml 小瓶中进行 10-50g 的较大批量的试验。

表 3 显示所有受测试剂及其在聚合反应中的用途。在一次实验中每个类型仅使用一个。

表 3

物质	用途	使用量
1,3,5,7-四乙烯基-1,3,5,7-四甲基环四硅氧烷(MV ₄ , SOY)	含乙烯基的共聚单体	0.10wt-%
1,3,5-三乙烯基-1,3,5-三甲基环三硅氧烷(MV ₃ , Gelest)	含乙烯基的共聚单体	0.70wt-%
乙烯基甲基硅氧烷-二甲基硅氧烷共聚物(Gelest)	含乙烯基的共聚物	10wt-%
1,1,3,3-四乙烯基二甲基硅氧烷(ABCR)	末端阻断剂	0.80wt-%
乙烯基封端的聚二甲基硅氧烷 DMS-V21(ABCR)	末端阻断剂	1.20wt-%
D'L- α -生育酚(Roche)	添加剂	0.01wt-%
硅醇钾(SOY)	催化剂	50ppm
磷腈类碱(Fluka Chimika)	催化剂	50ppm

聚合反应在氮气氛和剧烈搅拌下进行。将温度设定为 150°C。取决于单体和温度，聚合反应的时间在半小时至 2 小时变化。多数反应都相当快，但是在聚合发生后继续搅拌和加热半小时以达到最大可能的聚合度和产量。在反应终点用三(三甲代甲硅烷基)磷酸酯(Fluka Chimika)淬灭。

向反应溶液中加入乙烯基共聚单体，例如 1,3,5,7-四乙烯基-1,3,5,7-四甲基环四硅氧烷(MV₄)。同时还对其它含乙烯基的物质(参见表 3)进行测试。利用乙烯基甲基硅氧烷-二甲基硅氧烷-共聚物可得到优良的聚合物，但是当存储这些聚合物时，数天后发生一些交联。解决该问题的一个好方法是加入作为抗氧化剂和稳定剂的 D'L- α -生育酚(维生素 E)。它可以抑制不期望的交联，并且还对聚合反应有助催化作用；仅需要较少的催化剂来引发开环聚合反应。在表 4 中显示了一些利用 D₄gBVE 的开环聚合实验，其中，可以容易地看出利用 D'L- α -生育酚或不利用 D'L- α -生育酚的实验的差别。

表 4

实施例	D'L- α -生育酚	温度	所需的催化剂量	乙烯基化合物	凝胶形成
7	无	150°C	100ppm	无	无
8	无	150°C	150ppm	有(共聚物)	有
9	无	150°C	150ppm	有(MV ₃)	无
10	无	150°C	250ppm	有(MV ₄)	有
11	无	150°C	300ppm	有(MV ₄)	无
12	有	150°C	50ppm	有(共聚物)	无
13	有	150°C	50ppm	有(MV ₃)	无
14	有	150°C	50ppm	有(MV ₄)	无
15	有	150°C	50ppm	有(MV ₄)	无
16	有	150°C	50ppm	有(MV ₄)	无

表 5 汇总显示了针对所有的衍生单体所作的聚合实验。

表 5

单体	催 化 剂	催 化 剂 的 量	温 度	测 试 的 添 加 化 合 物	Mw 范 围(重 均 重 量)
D ₄ gAEE	硅 醇 钾	50-500ppm	100-150℃	D'L- α -生育酚	50000-140000g/mol
D ₄ gAEE	磷 腈 类 碱	50-200ppm	120-150℃	D'L- α - 生育 酚 , MV ₃ , MV ₄ , 乙 烯 基-共 聚 物, 末 端 阻 断 剂	120000-190000g/m ol
D ₄ gBVE	磷 腈 类 碱	50-200ppm	100-150℃	D'L- α - 生育 酚 , MV ₃ , MV ₄ , 乙 烯 基-共 聚 物, 末 端 阻 断 剂	120000-200000g/m ol
D ₄ gACHN	磷 腈 类 碱	50-600ppm	110-150℃	D'L- α - 生育 酚 , MV ₄ , 三 乙 胺	大 约 50000g/mol

除去低分子量化合物

在进一步处理前必须从聚合物中除去低分子量化合物。如果留下这些化合物,所产生的弹性体的张力不佳并且具有非常大量的可萃取物。利用微蒸馏仪和小型真空泵可以从聚合物中蒸发出低分子量物质。这并不是除去挥发物的最有效方式,所以可以合并一些聚合物样品以能够得到足以使用短程蒸馏设备(VTA, VKL 70-4-SKR-T 短程蒸馏单元)的大体积。短程蒸馏单元配备有真空-扩散泵和油循环系统(Huber, Unistat 385w Circulation Thermolat)。

在小型试验中,当使用微蒸馏仪器时,温度升高至 120℃,压力小于 2mbar。在大型试验中,当使用短程蒸馏仪时,温度为 90℃,压力为约 0.2mbar。

弹性体的制备

气提后,在小的实验室混合器中将所述聚合物与 25wt-%的干燥硅石(Aerosil R 106)以及 1.5wt-%叔丁基过氧化-2-乙基己酸酯(TBPEH)混合。逐渐加入质量为半克的硅石,将物质混合 15 分钟以达到均质。

利用具有 0.4mm 厚的圆隔离模具(round spacer mould)的实验室热压机

(Enerpac)制备渗透测试用样品膜。所述物质在离型衬垫 (release liner) 和金属板之间于 100bar 油压 120°C 下压制 6 分钟。

按照与制备渗透测试用样品类似的方式制备机械测试用胶板 (slab), 与之不同的是, 所使用的隔离物为 2mm 厚的矩形 (6.1 cm x 8.2 cm)。

随后在 100°C、10mbar 压力下对弹性体薄膜进行 1 小时的后固化。特别地, 厚度为 2mm 的聚(D₄gAEE)膜在后固化过程中变成淡黄色。

特性表示

利用 GC-MS 进行单体分析

利用气相色谱-质谱(GC-MS)仪(Agilent Technologies)对所合成的单体进行表征。将样品稀释到正己烷(约 0.1 mg/ml)中, 从各个样品取两个注射液。根据 GC 峰的面积-%估测产量和纯度, 如果需要, 由 MS 谱鉴定主要杂质和副产物。在所有实验中, 最大的杂质都是起始物质七甲基环四硅氧烷。

利用 GPC 进行聚合物分析

利用凝胶渗透色谱(GPC)测定所合成的聚合物的数均摩尔质量和重均摩尔质量以及多分散性。所使用的 GPC 仪器由泵(Waters 515)、注射器(Waters 717Plus)、RI-检测器(Waters 2414)以及柱式温箱(Perkin-Elmer Model 101 LC Column Oven)构成。利用五个柱和聚苯乙烯标准物进行分析。摩尔质量的测定范围为 162-1000000 g/mol。

通过将聚合物稀释在甲苯(J.T.Baker)中来制备样品。还将甲苯用作载体溶液。流速设定为 0.3ml/min。在进行测量前夜使甲苯流过仪器, 以稳定流动, 清洗柱和注射器。

药物渗透分析

利用图 3 中示意性显示的并排式扩散池(side-by-side diffusion cells)进行药物渗透性测定。该系统由两个类似的玻璃池构成: 供给池(donor cell)1 和接受池(receptor cell)2, 两个玻璃池被水夹套 3 包围并配备有磁性搅拌器 4。供给池 1 具有含饱和浓度雌二醇的 1%环糊精溶液(附图标记 6)。雌二醇通过设置于池之间的弹性体膜 5 向含溶液(1%环糊精)的接受池 2 扩散。所使用的膜的厚度为 0.2mm 和 0.4mm, 每个膜均被准确测定。

测试时间为 5 天, 每天通过采样口 7 从接受池溶液中抽取两个各为 2.8 μ l 的样品。采样后, 用 37°C 环糊精替换取出量的溶液。利用水浴(Lauda)使温度

恒定保持在 37°C 以模仿人体内的条件。

通过高效液相色谱(HPLC)对所取溶液样品的雌二醇进行分析。根据 HPLC 浓度结果，通过所测浓度与时间的曲线，并确定绘制点的线性趋势线的斜率来计算渗透。

张力和伸长率

从所压制的具有所需厚度(2mm)的弹性体片冲切 (die-cut) 下用于测量张力的样品。测试样品为 ISO 37 2 型标本。利用具有 100N 或 1kN 元件(cell) 的 Monsanto T2000 仪器进行张力测定。将大伸长计(high extensometer, 标距为 20 mm)附在所述仪器上以测定伸长率。伸长速率为 500 mm/min。分析前，将样品置于恒定的室温和湿度下持续 24 小时(23°C, 50%)。

可萃取物质

通过将 0.3g 的弹性体在 30ml 小瓶中称重并加入 20ml 正己烷来测定来自弹性体的可萃取己烷物质的量。进行三个平行测定。样品在室温下摇动 24 小时并在次日倒出己烷溶液。用新的己烷再次洗涤固体样品，并在 40°C、低于 10mbar 压力下干燥 1 小时。干燥后，样品在室温下再稳定 1 个小时，然后称重。利用所计算的处理前后样品间百分质量差表示可萃取物。

另外，用 GPC 和 GC(Agilent Technologies 6890 N Network GC System, FID detector)对萃取物进行分析以估计所萃取溶液中环状化合物(D₄-D₆)的量，以及萃取物中可能存在的更大片段。

结果

合成和聚合物

最终，在所有四个受测的衍生单体测试物中，有两个通过完整的合成途径由单体变成弹性体。

利用 D₄gAEE 和 D₄gBVE 成功进行了聚合物合成。摩尔质量多在 140 000 g/mol 的数量级。

药物渗透性

目标渗透是参照物弹性体(不经修饰 PDMS)的十倍。图 4 中显示聚(D₄gAEE)、聚(D₄gBVE)和参照物 PDMS 弹性体膜的雌二醇渗透测定的绘图结果。横坐标显示的是时间(小时)，纵坐标显示的是所释放的雌二醇的量(μg)。方块代表聚(D₄gAEE)，三角形代表聚(D₄gBVE)，菱形代表参照物 PDMS 弹

性体。

张力和伸长率

表 6 显示张力和伸长率的测定结果。首先用 1kN 池测定没有后固化的样品，而其它组的样品在后固化后利用 100N 池进行分析。用更有效的短程蒸馏单元气提用于后固化样品的聚合物。

表 8

聚合物	后固化	压力/MPa	伸长率
聚(D ₄ gAEE)	无	2.8	190%
聚(D ₄ gBVE)	无	2.3	158%
聚(D ₄ gAEE)	有	2.6	127%
聚(D ₄ gBVE)	有	3.2	132%

可萃取物

测试有和没有后固化的可萃取物。结果示于表 7。利用更有效的短程蒸馏单元对作为后固化样品的聚合物进行气提。

表 7

聚合物	后固化	提取的物质, wt-%
聚(D ₄ gAEE)	无	15.70%
聚(D ₄ gBVE)	无	14.30%
聚(D ₄ gAEE)	有	11.50%
聚(D ₄ gBVE)	有	6.90%

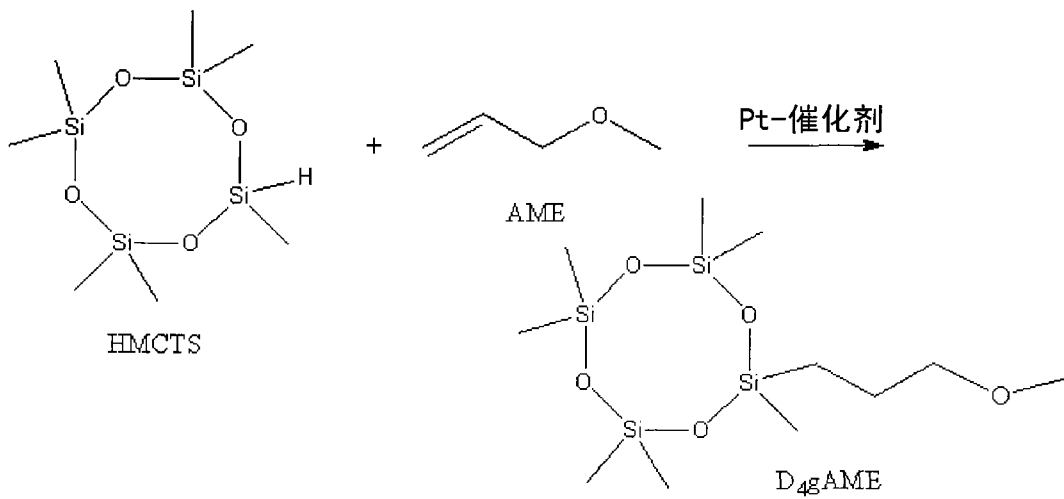


图1

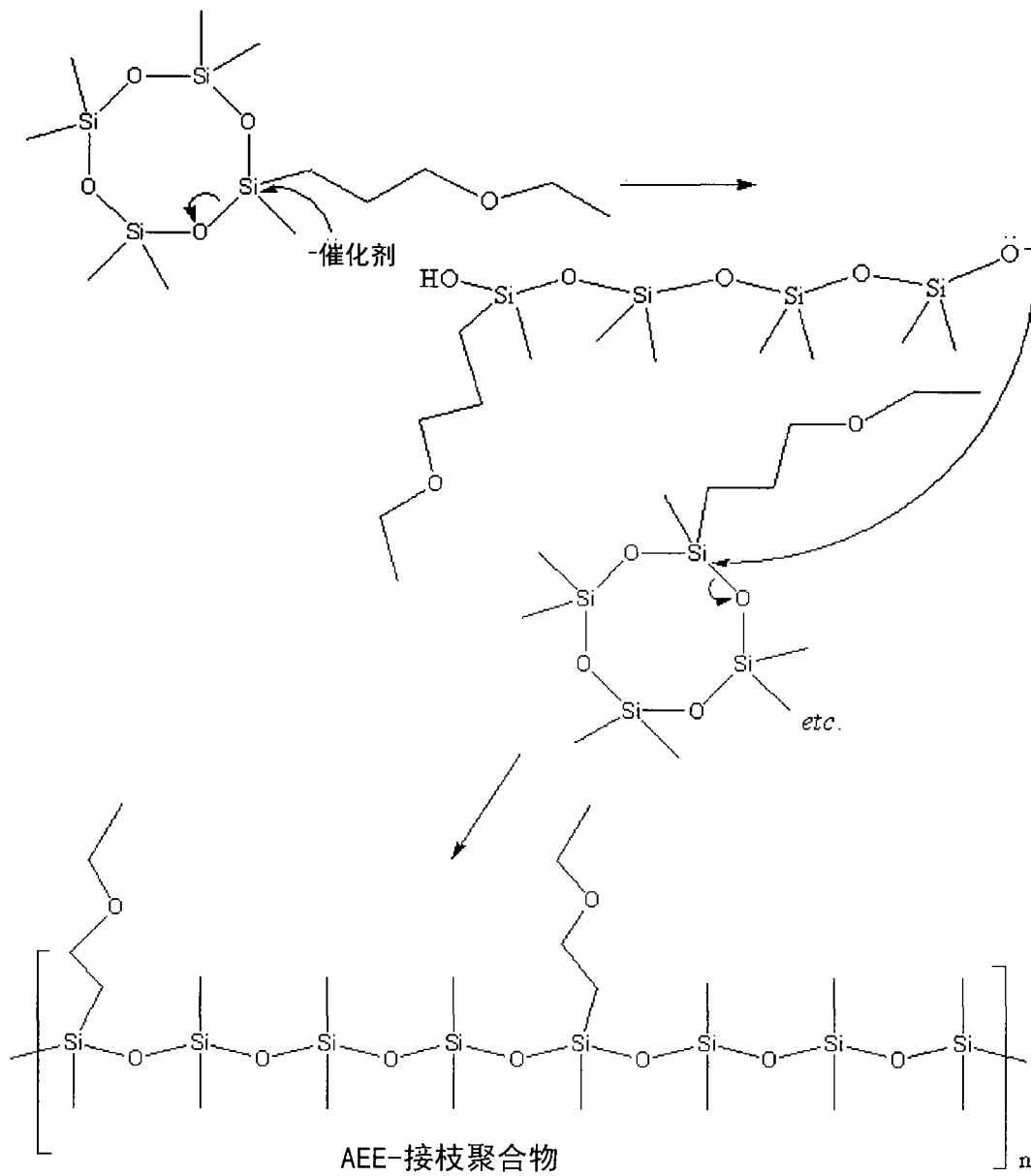


图2

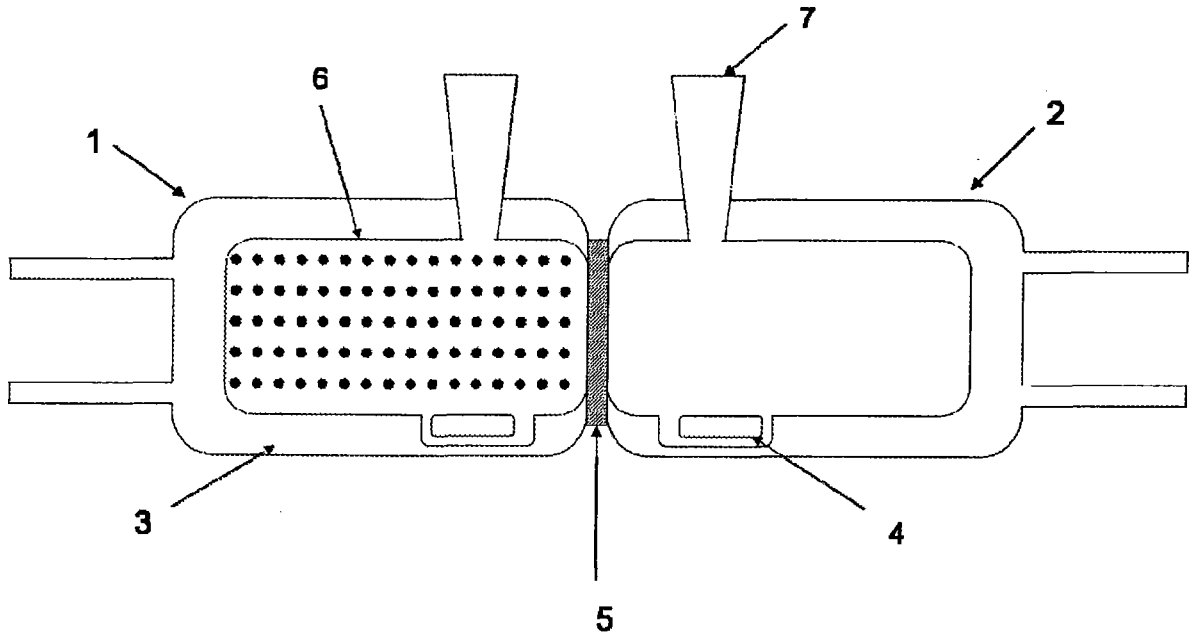


图3

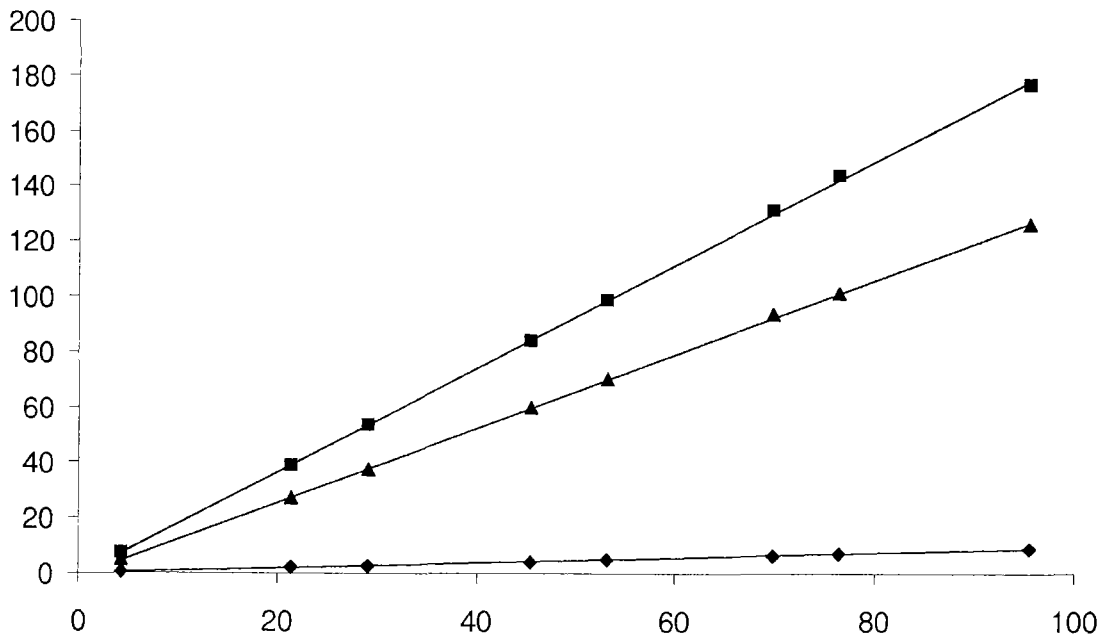


图4