

侧链为长链烷基醚的聚硅氧烷的合成 及其药物控制释放性能的研究*

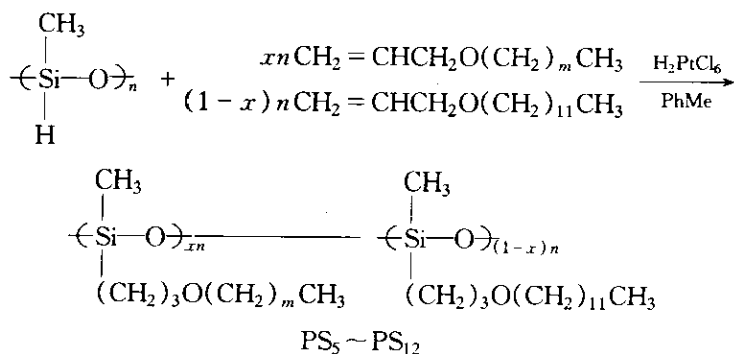
胡运华 卓仁禧**

(武汉大学化学系 武汉 430072)

摘 要 通过硅氢加成法合成了侧链为长链烷基醚的聚硅氧烷及其共聚物,研究了其相转变性质以及由其组成的共混硅橡胶薄膜对避孕药(左旋十八甲基炔诺酮)的释放性能.结果表明:聚硅氧烷的熔融温度随侧链烷基的增长而提高;共聚硅氧烷的熔融温度随较长烷基的比例增加而提高;聚硅氧烷的侧链烷基呈侧向有序性排列.药物分子透过薄膜的速率及其温度依赖性与共混膜中侧链烷基的有序状态有关,即由晶态转变为非晶态时,药物的透过速率加快.

关键词 聚硅氧烷, 长链烷基醚, 控制释放

侧链由长链间隔臂连接的胆甾酯基聚硅氧烷通常具有较低的熔融温度或液晶相转变温度^[1,2]. 为了研究侧链烷基对聚硅氧烷熔融温度和相转变性质的影响,曾合成了侧链为长链烷酯基的聚硅氧烷,这类聚硅氧烷的熔融温度随烷酯基的长度增加而升高,并与不同长度烷酯基的比例有关^[3]. 本工作进一步合成了侧链为长链烷基醚的聚硅氧烷及其共聚物,并研究了它们的相转变性质及其作为共混硅橡胶膜对药物的控制释放性能.侧链为长链烷基醚的聚硅氧烷和共聚硅氧烷的合成反应及结构如下:



PS₁: $m = 9, x = 1$; PS₅: $m = 15, x = 0.3$; PS₉: $m = 17, x = 0.3$;
 PS₂: $m = 11, x = 1$; PS₆: $m = 15, x = 0.6$; PS₁₀: $m = 17, x = 0.5$;
 PS₃: $m = 15, x = 1$; PS₇: $m = 15, x = 0.8$; PS₁₁: $m = 17, x = 0.7$;
 PS₄: $m = 17, x = 1$; PS₈: $m = 15, x = 0.9$; PS₁₂: $m = 17, x = 0.9$;

* 1995-05-16 收稿, 1995-12-10 修稿; 国家自然科学基金课题; ** 通讯联系人

1 实验部分

1.1 仪器及主要试剂

元素分析用 Carlo Erba 1106 型自动元素分析仪测定;红外光谱用 Nicolet 170SX FT-IR 光谱仪测定; $^1\text{H-NMR}$ 用 EM-360L 型核磁共振仪测定;X-射线衍射由 Rigaku Dmax-rAX-射线衍射仪测定;差热分析由 Rigaku TAS-100 型综合热分析仪测定;药物溶液浓度用 UV-240 型紫外分光光度计测定。

烯丙基溴(CP)、1-溴代癸烷(CP)、1-溴代十二烷(CP)和丙烯醇(AR)以无水 Na_2SO_4 干燥后重新蒸馏.1-十六烷醇(CP)、1-十八烷醇(CP)经真空干燥后使用.聚(氢甲基硅氧烷)(PHMS)分子量 $\bar{M}_n = 2460$, $\text{H-Si}\% = 1.57$.聚(二甲基硅氧烷)(PDMS)按文献[4]方法合成,分子量 $\bar{M}_n = 5 \times 10^5$.

1.2 烯丙基烷基醚的制备

烯丙基癸基醚和烯丙基十二烷基醚分别由丙烯醇与相应的溴代烷于 THF 中在 NaH 存在下反应制备.反应混合物经处理后,减压蒸馏.烯丙基癸基醚:产率 70.7%, bp $128 \sim 129^\circ\text{C}/667\text{ Pa}$, $n_D^{25} 1.4323$ (文献值^[5]: bp $107 \sim 108.5^\circ\text{C}/10.6\text{ mb}$, $n_D^{20} 1.4330$).烯丙基十二烷基醚:产率 75.9%, bp $110 \sim 112^\circ\text{C}/67\text{ Pa}$, $n_D^{25} 1.4373$ (文献值^[6]: bp $86 \sim 87^\circ\text{C}/0.13\text{ mb}$).烯丙基十六烷基醚和烯丙基十八烷基醚分别由烯丙基溴和相应的长链烷醇于 THF 中在 NaH 存在下反应制备,经硅胶柱层析(CHCl_3 为淋洗剂)和丙酮重结晶.烯丙基十六烷基醚:产率 64.0%, mp $24 \sim 25^\circ\text{C}$ (文献值^[7]: mp 25°C).烯丙基十八烷基醚:产率 74.1%, mp $28 \sim 29^\circ\text{C}$ (文献值^[7]: mp $28.5 \sim 29^\circ\text{C}$).

1.3 聚硅氧烷的合成

1.3.1 聚硅氧烷($\text{PS}_1 \sim \text{PS}_4$)的合成 以 PS_3 的合成为例:于氮气氛中将 3.39 g(0.012 mol)烯丙基十六烷基醚和 0.6 g 聚(氢甲基硅氧烷)溶于 15 ml 无水甲苯中,加入 2 滴 H_2PtCl_6 /异丙醇溶液,于 80°C 下搅拌 70 h.冷却后过滤,蒸除甲苯.固体残余物溶于无水乙醚中,滴入甲醇中沉淀,重复 3 次.真空干燥至恒重.得到 3.1 g 白色固体.产率 90.5%. IR(KBr 压片): 1468 cm^{-1} (s, $\delta_{\text{as}}-\text{CH}_2-$); 1116 cm^{-1} (s, $\nu_{\text{Si-O-C}}$); 1023 cm^{-1} (s, $\nu_{\text{Si-O-Si}}$); 721 cm^{-1} (w, $\omega_{-\text{CH}_2-}$). $^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4, \text{以 TMS 为外标})$: $\delta 0.05$ (s, $\equiv\text{SiCH}_3$, $\equiv\text{Si}-\text{CH}_2-$); 0.8 (s, $-\text{CH}_3$); $0.9 \sim 1.6$ (m, $-\text{CH}_2-$); 3.1 (m, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$).

其它聚硅氧烷 PS_1 、 PS_2 、 PS_4 均按上述方法合成,实验数据列于表 1.

1.3.2 共聚硅氧烷($\text{PS}_5 \sim \text{PS}_{12}$)的合成 按照上述方法,将一定比例的烯丙基十二烷基醚和烯丙基十六烷基醚同时与聚(氢甲基硅氧烷)反应,得到共聚硅氧烷 $\text{PS}_5 \sim \text{PS}_8$.同样,将一定比例的烯丙基十二烷基醚和烯丙基十八烷基醚同时与聚(氢甲基硅氧烷)反应,得到共聚硅氧烷 $\text{PS}_9 \sim \text{PS}_{12}$.

1.4 共混硅橡胶膜的制备

0.20 g 聚硅氧烷(PS_2 、 PS_3 、 PS_4 、 PS_7 、 PS_{12})、0.80 g PDMS 和 0.05 g 3-(2,3-环氧丙氧基)丙基三甲氧基硅烷溶于 15 ml 无水乙醚中,加入 0.02 g 二月桂酸二丁基锡,混合均匀后,倒于聚四氟乙烯模具中,室温下挥发溶剂并硫化成薄膜(24h).取下薄膜并浸入甲醇

24 h. 干燥后备用. 得到共混硅橡胶薄膜依次称为 PS_2/PDMS 、 PS_3/PDMS 、 PS_4/PDMS 、 PS_7/PDMS 、 $\text{PS}_{12}/\text{PDMS}$. 为了进行比较, 按上述方法制备聚(二甲基硅氧烷)薄膜 PDMS.

1.5 药物透过速率的测定

将上述所制备的硅橡胶薄膜安装在实验装置(文献[3])的库池与接收池之间, 于库池中加入左旋十八甲基炔诺酮(LNG)的饱和硅油溶液, 接收池中加入 50 ml 0.9% 生理盐水, 恒温振荡. 按一定时间间隔取样, 用紫外吸收(248 nm)测定接收液中 LNG 的浓度.

2 结果与讨论

2.1 聚硅氧烷的合成与表征

侧链为长链烷基醚的聚硅氧烷由烯丙基烷基醚与聚(氢甲基硅氧烷)在 H_2PtCl_6 的催化下硅氢加成而制得. 产物经过元素分析、熔融温度、粘度(表 1)以及 IR 和 $^1\text{H-NMR}$ 的表征. IR 数据表明产物中的醚键和硅氧键的特征吸收峰, H-Si 特征吸收峰消失. $^1\text{H-NMR}$ 表明 SiCH_3 和长链烷基质子峰, 而 Si-H 质子峰消失. 上述结果说明产物的化学结构与预期的相符.

Table 1 The experimental data of polysiloxane $\text{PS}_1 \sim \text{PS}_4$

Polysiloxane	<i>m</i>	<i>x</i>	Yield (%)	Melting temperature (°C)	$[\eta]_{\text{PhMe}}^{25}$	Elemental analysis (%)		
						C	H	Si
PS_1	9	1	85.3	—	0.48	63.72	11.05	11.44
PS_2	11	1	87.4	10~11	0.57	66.78	11.32	10.28
PS_3	15	1	90.5	39~40.5	0.71	69.04	11.86	9.01
PS_4	17	1	81.0	42~43.5	0.69	70.85	12.23	7.86

2.2 聚硅氧烷的相转变性质

在侧链为长链烷基醚的聚硅氧烷中, 当烷基醚的烷基长度较短时, 呈低熔融温度的固体甚至为液体(如 PS_1 和 PS_2). 随着烷基的增长, 熔融温度提高到 40°C 以上(如 PS_3 和 PS_4). 图 1 为 PS_3 和 PS_4 的示差扫描量热曲线(DSC). PS_3 和 PS_4 分别在 41°C 和 44.3°C 开始吸热, 并在峰值为 43.8 和 48.8°C 处出现一个较大的吸热峰. 偏光显微镜下观察到聚硅氧烷在此温下由晶态转变为各向同性液体.

聚硅氧烷的熔融温度不仅随着侧链烷基增长而提高. 在共聚硅氧烷中其熔融温度还与两种不同长度的烷基的比例有关, 即随着较长烷基的比例(*x*)增大, 熔融温度升高(图 2). 如侧链同时带有十二烷基醚和十六烷基醚的聚硅氧烷($\text{PS}_5 \sim \text{PS}_8$), 熔融温度从 10°C (PS_2)逐渐升高到 40°C (PS_3). 上述结果均与侧链带烷酯基的聚硅氧烷相似^[3].

2.3 聚硅氧烷的 X-射线衍射

图 3 为聚硅氧烷 PS_3 、 PS_4 以及共聚硅氧烷 PS_7 和 PS_{12} 的 X-射线衍射图. 这些聚硅氧烷均在衍射角 2θ 为 21.5° 处出现一个很强衍射峰, 表明聚硅氧烷的侧链烷基相互平行排列而形成晶态结构, 具有侧向有序性.

2.4 共混硅橡胶薄膜对药物的控制释放性能

2.4.1 薄膜的药物透过速率 以所合成的侧链带有长链烷基醚的聚硅氧烷(PS_2 、 PS_3 、 PS_4 、 PS_7 和 PS_{12})作为共混配料, 分别与 PDMS 共混, 室温硫化后制成硅橡胶薄膜(PS_2/PDMS 、 PS_3/PDMS 、 PS_4/PDMS 、 PS_7/PDMS 和 $\text{PS}_{12}/\text{PDMS}$), 与聚(二甲基硅氧烷)薄膜

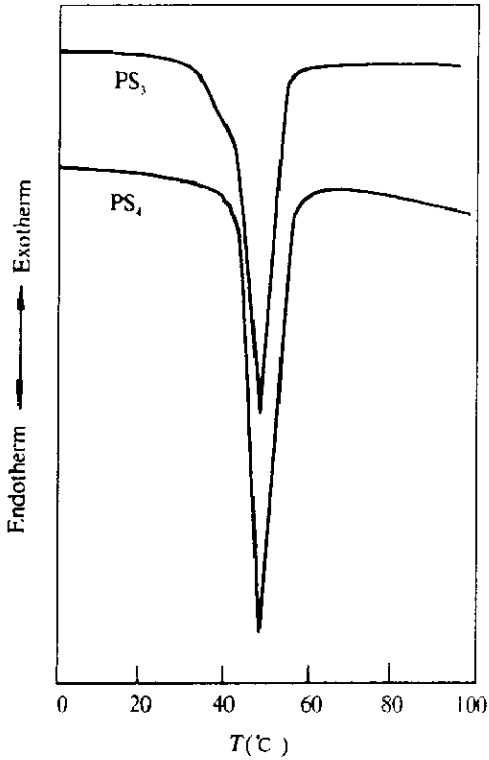


Fig.1 DSC curves of polysiloxane PS₃ and PS₄

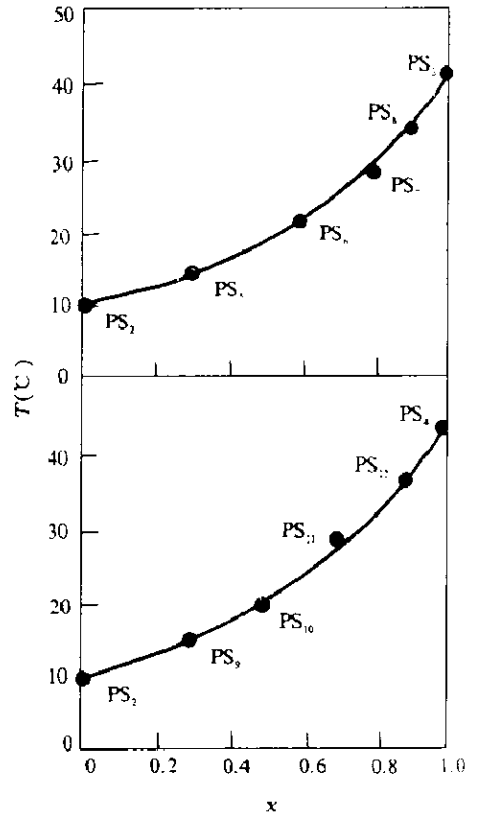


Fig.2 The relationship of the melting temperature of copolysiloxanes and the ratio (x) of longer alkyl group in copolysiloxanes

PDMS 进行比较,测定了药物 Levonogestrel(LNG)透过薄膜的速率.图 4 为 LNG 在 37℃ 时透过量与时间的关系,1 h 后 LNG 的累积透过量随时间延长呈线性关系,即达到稳态透过状态;另一方面,LNG 透过共混硅橡胶膜的速率比透过 PDMS 膜的速率小.由于 PDMS 膜为非结晶形态,并具有高度柔顺的主链,药物分子在其中的溶解性和扩散速率都较大.而共混膜中,一部分 PDMS 以带有长链烷基的聚硅氧烷所取代,它的较大侧链基及其形成的结晶微区都对 LNG 的扩散有一定的阻碍作用.

2.4.2 温度对透过速率的影响 图 5 表明在不同温度下 LNG 透过薄膜的速率.随着温度的升高,LNG 的透过速率增大.但是,LNG 透过速率在不同温度范围内的温度依赖性不同.以 PS₁₂/PDMS 膜为例,在 30℃ 以下范围内,温度升高对透过速率影响很小;当温度在 35℃ 以上,温度升高,透过速率变化较大.可见在 30~35℃ 时 LNG 透过速率发生转折.类似地,PS₇/PDMS、PS₃/PDMS、PS₄/PDMS 膜分别在 25~30℃、40~45℃、40~45℃ 时出现转折.

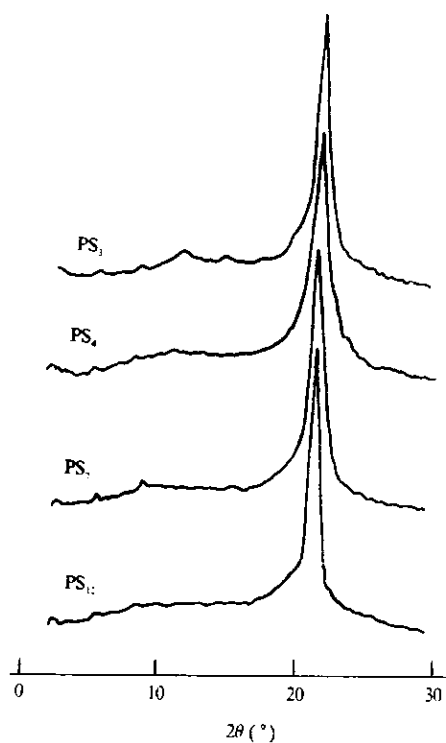


Fig. 3 X-ray diffraction of polysiloxane PS_3 , PS_4 and copolysiloxane PS_7 and PS_{12}

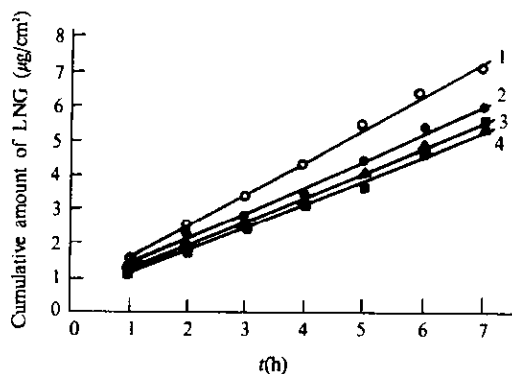


Fig. 4 The relationship of cumulative amount of LNG permeated through the films and time (37°C)

1. PDMS; 2. PS_2 /PDMS; 3. PS_3 /PDMS; 4. PS_4 /PDMS

从上述结果可以看到 LNG 透过速率的温度依赖性与共混硅橡胶膜中的聚硅氧烷的有序结构有关. 以 PS_{12} /PDMS 膜为例来说明, 其中的 PS_{12} 在 34°C (图 2) 时由晶态转变为液态. 当温度 ($\leq 30^\circ\text{C}$) 低于此转变温度时, 则长链烷基排列有序, 因此 LNG 的扩散较慢, 而且温度对它的扩散影响也较小. 当温度 ($\geq 35^\circ\text{C}$) 高于转变温度时, 长链烷基的有序排列被破坏, 并且具有较大的柔顺性, 所以药物分子容易扩散, 透过速率明显增大.

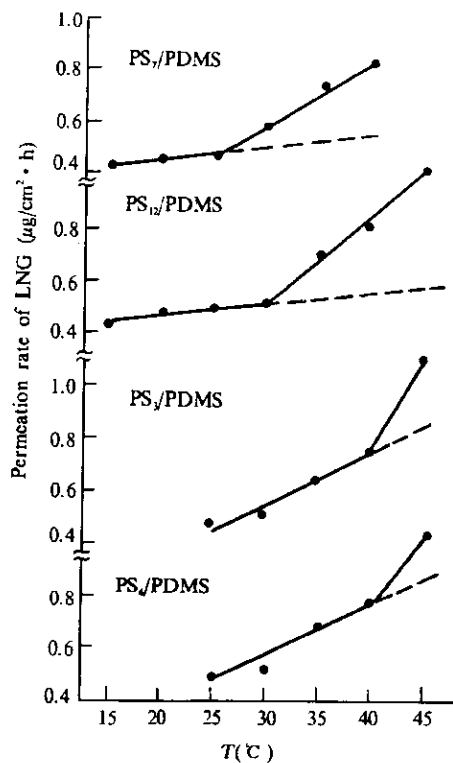


Fig. 5 The effect of temperature on the permeation rate of LNG through the films

REFERENCE

- 1 Zhuo Renxi(卓仁禧), Liu Gaowei(刘高伟), Wang Heng(王 恒). Journal of Wuhan University(武汉大学学报). 1988, (2): 61
- 2 Zhuo Renxi, Zhang Xianliang, Cheng Shangli. China-Germany Joint Polymer Symposium, Trends in the Development of Polymer Science (Sept. 23~25, 1986, Beijing), Abstracts, p126
- 3 Yunhua Hu, Renxi Zhuo. Chinese J Reactive Polym, 1994, 3(2): 64
- 4 Patnode W, J Am Chem Soc, 1964, 68: 362
- 5 Serebrennikova G A, Titov V I, Moro V I. Zh Org Khim, 1969, 5(12): 2136
- 6 Broadus C D, J Org Chem. 1965, 30(12): 4131
- 7 Davies G G, Heilbron I M, Owens W M, J Chem Soc, 1930, 75: 2541

THE SYNTHESIS AND DRUG RELEASE PROPERTY OF POLYSILOXANE BEARING PENDANT LONG ALKYL ETHER GROUP

HU Yunhua, ZHUO Renxi

(Department of Chemistry, Wuhan University, Wuhan 430072)

Abstract Polysiloxanes and copolysiloxanes bearing pendant long alkyl ether groups were synthesized by the hydrosilylation of PHMS with allylalkyl ethers. Their phase transition properties were studied. Drug release properties of the blended rubber films consisted of PDMS and polysiloxanes or copolysiloxanes obtained were also investigated. The melting temperature of polysiloxanes or copolysiloxanes increase as the lengthening of the pendant alkyl groups or the increasing of the content of longer alkyl groups. X-ray diffraction showed that the pendant alkyl groups possess lateral order arrangement. The effect of temperature on the permeation rate of the drug Levonorgestrel (LNG) through the blended films with different polysiloxanes or copolysiloxanes were studied. The permeation rate of the drugs increase as the increasing of temperature and are accelerated as the phase transition from crystalline to isotropic.

Key words Polysiloxane, Long alkyl ether group, Controlled release