



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1950429 B

(45) 授权公告日 2011.08.10

(21) 申请号 200580014267.5

(22) 申请日 2005.05.02

(30) 优先权数据

04101930.8 2004.05.05 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.11.03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2005/001179 2005.05.02

(87) PCT申请的公布数据

W02005/108471 EN 2005.11.17

(73) 专利权人 弗门尼舍有限公司

地址 瑞士日内瓦

(72) 发明人 达米安·贝尔捷 拉乌森·瓦利

(74) 专利代理机构 北京三幸商标专利事务所

11216

代理人 刘激扬

(51) Int. Cl.

C08G 83/00 (2006.01)

A61K 8/91 (2006.01)

C08F 251/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 20020146826 A1, 2002.10.10, 全文.

US 5221534 A, 1993.06.22, 全文.

OUCHI T等.Modification of
polylactide upon physical properties
bypolylactide-grafted dextran.Polymer44
14. 2003, 44(14), 3927-3933.

审查员 李开扬

权利要求书 1 页 说明书 15 页 附图 2 页

(54) 发明名称

生物可降解接枝共聚物

(57) 摘要

本发明涉及一种由用两亲二嵌段共聚物接枝的多糖主链构成的生物可降解共聚物组合物,以及制备该组合物的方法,和适于释放由该组合物制备的活性组分的颗粒。

1. 一种共聚物,包含多糖主链和接枝在该多糖主链上的两亲二嵌段共聚物,每个两亲二嵌段包含:

- a) 直接接枝在多糖主链上的疏水性聚合链段,包含 5-200 个重复单元;和
- b) 共价连接到疏水性链段上的亲水性聚合链段,包含 5-300 个重复单元。

2. 根据权利要求 1 的聚合物,其特征在于两亲二嵌段共聚物以 30% -80% 的通过羟基官能取代的取代度接枝在多糖主链上。

3. 一种根据权利要求 1 的聚合物,其特征在于多糖主链选自:葡聚糖、阿拉伯半乳聚糖、支链淀粉、纤维素、纤维二糖、菊粉、脱乙酰壳多糖、藻酸盐、透明质酸和环糊精。

4. 一种根据权利要求 1 的聚合物,其特征在于疏水性聚合链段选自:聚交酯、聚己酸内酯、聚丙二醇和聚酞类。

5. 一种根据权利要求 1 的聚合物,其特征在于亲水性聚合链段选自:聚(甲基)丙烯酸、聚二甲基氨基乙基(甲基)丙烯酸酯、聚三甲基胺乙基(甲基)丙烯酸盐、聚羟乙基(甲基)丙烯酸酯、聚甲基醚二甘醇(甲基)丙烯酸酯、聚环氧乙烷、聚乙烯吡咯烷酮、聚氨基酸和聚丙烯腈。

6. 一种制备权利要求 1 所述共聚物的方法,包括步骤:

a) 用硅烷基化剂部分硅烷基化多糖主链的羟基官能,制得改性多糖,多糖羟基官能与硅烷基化剂的比例为 1-3 当量;

b) 使用 a) 中得到的改性多糖在 120°C -150°C 的温度下在催化剂作用下通过开环聚合反应来聚合生物可降解疏水单体,制得用第一疏水链段接枝的多糖主链;

c) 使用过量的烷基溴化物来酯化第一疏水链段的端基,制备大引发剂;

d) 使用 c) 中得到的大引发剂来聚合单体,使第二链段共价连接到第一链段上,从而制备共聚物二嵌段组合物;和

e) 非强制性选择地化学改性第二链段。

7. 一种根据权利要求 6 的方法,其特征在于步骤 d) 中使用的单体是亲水性的,步骤 e) 没有实施。

8. 一种根据权利要求 6 的方法,其特征在于步骤 d) 中使用的单体是疏水性的,并实施步骤 e)。

9. 一种具有芯-壳结构的生物可降解颗粒,其中该颗粒是由权利要求 1 的共聚物组合物制造的。

10. 一种加香制品,包含权利要求 1-5 中任一项所述的聚合物。

生物可降解接枝共聚物

技术领域

[0001] 本发明涉及生物可降解共聚物。它具体涉及一种基于用两亲二嵌段共聚物接枝的多糖主链的新型共聚物组合物。本发明的组合物可以应用于各种领域,特别是药物、香料和调味剂领域,因为它们在特殊环境中采用芯-壳结构,该结构使它们可以用作活性组分的输送系统。本发明还涉及制备该共聚物组合物的方法。

背景技术

[0002] 在现有技术中的普通文献和专利文献中都记载了生物可降解共聚物组合物及其作为生物活性材料载体的用途。实际上,已经开发出许多生物可降解共聚物用于医药制品,具体地用于包封药物。

[0003] 专利文献中,生物可降解共聚物组合物领域的一些文献教导了使用序列结构构成的二嵌段、三嵌段或多嵌段共聚物,其中不同性质的链段(例如疏水性和亲水性链段)共价连接在一起。W002/39979, U S 5, 221, 534 或 US 5, 756, 082 公开了制备该结构的例子,描述了它们作为药物输送系统、在化妆品或其它制品中的用途。

[0004] 另一方面,与序列结构相反,基于生物可降解聚合物组合物的接枝结构也是专利和专利中申请的目的。特别是公开了基于单一聚合物与多糖链接枝的系统。例如 WO 01/79315 公开了由疏水性大分子构成的共聚物组合物,例如由含多羟基官能度的水溶性聚合物交联的聚乳酸,羟基官能度可以作为潜在的反应点。所述组合物可以用作受控的药物输送系统。

[0005] 最近 US 2002/0146826 公开了一种基于多糖链的系统,多糖链一方面用低聚胺(oligoamine)接枝,及至少一种选自疏水性和两亲基团的其它基团接枝。每五个糖单元低聚胺与至少一个低聚物共轭,但每 50 个糖单元分布至少一个疏水性和两亲基团。该文献公开了该系统应用于基因疗法。

发明内容

[0006] 本发明涉及基于使用两亲二嵌段共聚物接枝多糖主链的新型生物可降解聚合系统。现有技术中从未描述过该系统,它们可以构成非常有益的药物、调味剂、香料或其它活性组分的输送系统。

[0007] 本发明的第一个目的涉及一种共聚物,包含多糖主链和接枝在该多糖主链上的两亲二嵌段共聚物,每个两亲二嵌段包含:

[0008] a) 直接接枝在多糖主链上的疏水性聚合链段,含 5-200 个重复单元;和

[0009] b) 与疏水性链段共价连接的亲水性聚合链段,包含 5-300 个重复单元。

[0010] 当置于水介质中时,该组合物采用芯-壳结构,从而形成可用作活性组分(如药物、调味剂或香料组分或组合物)输送系统的颗粒。这些颗粒、及其作为输送系统的用途以及包含该输送系统的功能组合物例如香料、食物或药物组合物,也是本发明的目的。

[0011] 而且本发明涉及一种制备上述共聚物的方法,其包括主要步骤:通过多糖的化学

改性制备大引发剂；使用该大引发剂 (macro-initiator) 聚合疏水性单体，制得接枝在多糖上的疏水性第一链段；使用得到的聚合物作为大引发剂来聚合单体，构成共价连接到疏水性第一链段上的第二链段；非强制性选择地化学改性该第二链段。

[0012] 因此本发明涉及一种共聚物，包含多糖主链和接枝在该多糖主链上的两亲二嵌段共聚物。

[0013] 在一个优选实施例中，两亲二嵌段共聚物以 30% -80% 的通过羟基官能取代的取代度接枝在该主链上。每个两亲二嵌段包含直接接枝在多糖主链上的疏水性聚合链段，包含 5-200 个重复单元，和共价连接到疏水性链段上的亲水性聚合链段，包含 5-300 个重复单元。在本发明的一个优选实施例中，疏水性链段包含 15-100 个重复单元，亲水性聚合链段包含 15-200 个重复单元。

[0014] 优选每个两亲二嵌段都由疏水性聚合链段和亲水性聚合链段构成。

[0015] 本发明的共聚物是新的，因为现有技术中没有公开用两亲二嵌段共聚物来接枝多糖。除了是新的之外，证实本发明的组合物还能够形成颗粒，该颗粒可以用作包封活性组分的输送系统。实际上，在水介质中，本发明的两亲共聚物采用芯-壳结构，其物理-化学特性可以通过变化每种链段的聚合度、两亲嵌段的官能度和接枝密度来调整。根据最新的参数，共聚物组合物可以形成孤立 (isolated) 大分子的稳定水分散系。

[0016] 从下面的详细说明中，可以明了本发明的更多目的、特征和优点。

附图说明

[0017] 图 1 所示为羟基丙基纤维素 / 里哪醇样品和 HPC-g-PLLA-b- 聚甲基硫酸乙基异丁烯酸三甲铵 (PTMASEMA) / 里哪醇样品在 25°C 时的等温线。

[0018] 图 2 所示为通过在整个时间内的热解重量分析，花露水 (Eau de toilette (EDT)) 在有 (5f, 5g, 1d) 或没有 (香料、EtOH/Eau) 本发明接枝聚合物时的重量损失。50°C 115 分钟的热量损失形成了平顶，含本发明聚合物的样品 (5f, 5g, 1d) 比对照例的香料损失更少。

具体实施方式

[0019] 本发明的生物可降解聚合物基于用两亲二嵌段共聚物接枝的多糖主链，优选通过羟基官能的取代度为 30% -80%。优选生物可降解的任何多糖都适用于本发明。适当的多糖链的一般例子选自以下：葡聚糖，阿拉伯半乳聚糖，支链淀粉 (pullulan)，纤维素，纤维二糖，菊粉，脱乙酰壳多糖，藻酸盐，透明质酸和环糊精。根据优选实施例，本发明使用的多糖的分子量高于 800g/mol。

[0020] 优选本发明的共聚物是生物可降解共聚物。

[0021] 优选本发明的共聚物是以共聚物组合物的形式存在。

[0022] 接枝在多糖主链上的两亲二嵌段共聚物都由疏水性聚合链段和亲水性聚合链段构成，疏水性聚合链段包含 5-200、优选 15-100 个重复单元，该疏水性聚合链段直接接枝在多糖上；亲水性聚合链段包含 5-300、优选 15-200 个重复单元，它与疏水性链段共价连接。

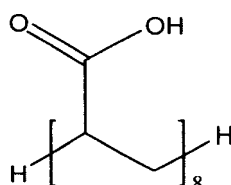
[0023] 构成两亲二嵌段共聚物本体的链段的疏水性和亲水性如下所述：如果聚合物链段不溶于水，或者比亲水性聚合物链段的溶解度小，那么它是疏水性的。按照 US 6, 733, 787 实施例 2 的步骤，在此作为参考引用，如果聚合物链段室温下 (25°C) 以 0.01wt. % 或更多

溶解于水中,那么它是亲水的。例如如果聚合物 $[A]_n$ 不能以 0.01wt.-% 溶解于水,相反聚合物 $[B]_p$ 可以 0.01wt.-% 溶解于水的话,那么接枝在多糖主链上的二嵌段共聚物 ($[A]_n-[B]_p$) 满足本发明疏水性 / 亲水性的要求。

[0024] 作为常规启示,如果本发明的共聚物链段是疏水性或亲水性的,那么采用计算的 Van Krevelen 溶解度参数来进行测定:VanKrevelen/Hofzyger " Properties of Polymers ", 200-225 页, D. W. van Krevelen (Elsevier, 1990)。如果 vanKrevelen/Hofzyger 溶解度参数和 3-D 溶解度参数 < 25 , 那么聚合物嵌段或链段是疏水的。如果参数 ≥ 25 , 那么聚合物是亲水的。

[0025] 为了本发明的目的测定参数值,用多个含 H- 取代不重复端基的 8 聚合单体 (monomeric) 单元作为参考分子。例如对于包含叔丁基丙烯酸酯作为单体部分的聚合物,使用下面的标准分子来计算 vanKrevelen/Hofzyger 溶解度参数。

[0026]



[0027] 通过 Norgwyn Montgomery Software Inc, © 2003 销售的软件工具,如分子模型编程远程操作 (Molecular Modeling Pro) 5.22 版,可以估计 vanKrevelen/Hofzyger 溶解度参数。对于上面的聚合物,得到的值为 29.35。

[0028] 另外,使用本领域熟知的 Hildebrand 溶解度参数 (也称 Hansen 溶解度参数),可以确定疏水性和亲水性,其表示化学成分的极性。通常使用乙醇作为参照,后者的溶解度参数 δ 为 25。当链段的 Hansen 溶解度参数低于或等于 25 时,认为该链段是疏水的,当其溶解度参数高于 25 时,认为它是亲水的。用上面所述的软件和标准分子,可以估计 Hansen 溶解度参数。

[0029] 能直接接枝在多糖主链上的疏水性聚合链段特征在于重复单元的数量,它包含 5-200, 优选 15-100。它们优选选自聚交酯,聚己酸内酯,聚丙二醇和聚酞类。

[0030] 能与疏水性聚合链段共价连接的亲水性聚合链段特征在于重复单元的数量,它包含 5-300, 优选 15-200。它们优选选自:聚(甲基)丙烯酸,聚二甲基氨基乙基(甲基)丙烯酸酯,聚三甲基铵乙基(甲基)丙烯酸盐,聚羟乙基(甲基)丙烯酸酯,聚甲基醚二甘醇(甲基)丙烯酸酯,聚环氧乙烷,聚乙烯吡咯烷酮,聚氨基酸和聚丙烯腈。术语(甲基)丙烯酸酯包括相应的丙烯酸酯和 / 或甲基丙烯酸酯。

[0031] 在水环境中,本发明的共聚物组合物采用芯-壳型有机结构。因此本发明的另一个目的涉及一种芯-壳结构的颗粒,它由上述的生物可降解共聚物组合物构成。具体地,当本发明组合物的疏水性嵌段与水介质接触时,它们聚集在一起构成芯,亲水性嵌段排列形成包围疏水性嵌段的壳。该体系围绕多糖主链排列,形成颗粒,因此可以有益地用作活性组分的输送系统,特别是对于疏水性组分,由于其性质,它可以嵌入到芯部分中,因此聚合物基质为该活性组分提供受控的输送系统。

[0032] 通过将本发明的共聚物组合物与水介质接触的方法可以得到上述的颗粒。

[0033] 它们的平均直径优选为 10-500nm。

[0034] 这样形成的颗粒易于捕捉活性组分,例如药物、调味剂或香料组分或组合物,可以用作输送系统,在共聚物降解前,通过从共聚物组合物的扩散有控制的来释放活性组分或组合物,或者当聚合物降解时,通过从共聚物基体释放有控制的来释放活性组分或组合物。组合物的各种聚合物的分子量和接枝密度可以部分调节包封活性组分的释放。

[0035] 在特定的实施例中,易被保护的活性材料是香料或调味剂组分或组合物。认为术语“香料或调味剂组分或组合物”指的是既包括天然源又包括合成源的各种调味剂和香料。它们包括单一化合物和混合物。天然的提取物也可以包封在本发明的颗粒内,它们包括例如柑橘属提取物,如柠檬、橙子、酸柠檬、葡萄柚或柑橘油或香料精油,等。调味剂和香料成分的具体例子可以在现有文献中找到,例如 *Perfume and Flavour Chemicals*, 1969, S. Arctander, Montclair N. J. (USA); *Fenaroli's Handbook of Flavour Ingredients*, CRC Press or *Synthetic Food Adjuncts*, 由 M. B. Jacobs, van Nostrand Co., Inc. 它们对于发香、调味和 / 或芳化消费品领域的技术人员是熟知的,即使消费品产生气味或味道。

[0036] 通过吸收和 / 或扩散可以将活性组分装填于颗粒中。将预混合的共聚物组合物和活性组分分散于水介质中可以实现该装填。具体地,本发明制备输送系统的方法包括步骤:制备共聚物组合物(下面将详述),干燥该组合物,将干燥了的组合物与活性组分或组合物混合。以输送系统的总重计,系统中活性组分或组合物的含量为 5-70wt%。

[0037] 当本发明的颗粒包封香料组分或组合物时,它们可以有利地应用于多种香料制品中,既可以是精细香料,也可以是功能香料。特别地它们可以与其它发香组分、制备香料配方时常用的溶剂或助剂一起应用于制品中,例如香水、花露水或须后液,还可以与制品中基料的功能成分一起应用于功能制品中,例如肥皂、浴液或淋浴液,香波或其它护发产品,化妆品,除臭剂或空气清新剂,洗涤剂或织物柔软剂或家庭用品。这些基料中的功能成分具有洗涤、清洁、净化、柔软、抗菌或稳定的性能。

[0038] 所有制品中,本发明装填有香料的颗粒可以就这样使用,或者是作为发香配方的一部分,发香配方包含制备香料配方时常用的其它发香组分,溶剂或助剂。

[0039] 术语“香料配方”必须在香料技术领域的范围内理解。具体地,它们通常指具有其独特和谐性的有气味材料的混合物。它是精细的平衡混合物(具体组分的具体含量),其中每种材料在实现综合香味时发挥着各自的作用。因此这种创造性的新组合物的结构特征在于配方组分本身及其相对比例。

[0040] 香料领域的香水配方不仅仅是一种具有令人愉悦气味的材料混合物。另一方面,包括反应物和产物的化学反应是一个动态系统,它不等同于香水配方,即使初始制品、形成的制品或者二者中都有有气味的材料,除非另有说明。

[0041] 除了所述的特性之外,香料或香料配方必须满足多个技术要求。例如它必须足够强烈,它必须是可扩散的,它必须是持久的,以及它必须在整个挥发期间保持必要的香味特性。

[0042] 除此之外,香料配方必须满足制品的预期用途。特别是香料配方可以应用于精细香料,或者用于功能制品(香皂、洗涤剂、化妆品等),它需要对于预期用途具有适当的持久度。配方在最终产品中必须也是化学稳定的。实现的技术手段是香料生产工艺的必要部分,它需要多年的潜心研究来达到所需的经验水平,进行配制新的,也可以是已知的香料或香料配方。

[0043] 如今这些技术因素意味着香料配方可以包含除发香原料外的其它组分,在此称作“制备香料配方领域常用的溶剂或助剂”。

[0044] 首先,无论该组合物是用于精细香料还是用于工业产品,多数情况溶剂系统都是香味的一部分。制备香料配方时常用的溶剂包括,但不局限于最常用的一缩二丙二醇,邻苯二甲酸二乙酯,肉豆蔻酸异丙酯,苯甲酸苄酯,2-(2-乙氧基乙氧基)-1-乙醇或柠檬酸乙酯。

[0045] 另一方面,用于功能制品的香料配方的创造包括两种考虑因素:快感学(产品闻起来如何),和使香料适应产品配方或者是常说的产品基料的技术。因此根据将被加香的基料,香料配方包含的“助剂”具有多种不同作用。这些助剂包括例如稳定剂和抗氧化剂。

[0046] 如今,欲加香产品类型和产品配方的范围太广,且需经受如此频繁的变化,以至于基于逐个产品成分和对于所用助剂的每种情形的限定都是不合实际的。这就是本发明没有穷举或详述香料配方常用溶剂或助剂的原因。但本领域技术人员,即香料生产的专家,可以根据欲加香产品的功能和香料中发香组分的性质来选择这些组分。

[0047] 另一方面,当本发明的颗粒包封调味剂组分或组合物时,它们可以加入到调味组合物或直接加入到即食消费品中。“调味组合物”此处指的是调味组分、制备调味配方常用的溶剂或助剂的混合物,即欲加入到食用组合物以使其产生、增强或改良其特殊感觉性(特别是它的气味、滋味和/或味道)的组分的特殊混合物。

[0048] 制备调味配方常用的溶剂和助剂也是本领域熟知的。它们使调味配方满足技术要求,例如稳定性或味道持久性。多数情况溶剂都是调味组合物的一部分。该范围内使用的溶剂包括例如苯醇,丙二醇,甘油三乙酸酯,植物油,乙醇或柠檬烯。另一方面,调味组合物中的助剂具有多种功能。它们包括例如稳定剂。

[0049] 另外,本发明的颗粒还可以直接加入到即用消费品或最终产品中。换言之,它们既可以开始就加入到上述的调味组合物中,所得组合物然后加入到最终产品中,也可以与调味组分分别加入到可食用产品中。

[0050] 在第三个例子中,当本发明的颗粒包封药物时,它们可以被加入到药物组合物中。

[0051] 本发明的颗粒中可以包封其它活性组分,例如营养保健品(nutraceuticals),或甜料。所列的活性组分不用于限定本发明。

[0052] 在诸如香料配方、调味组合物或药物组合物的组合物中,根据用途和所需效果,本发明颗粒的使用浓度范围很宽。本领域技术人员能够根据特定用途来选择适当的剂量。

[0053] 本发明的另一目的是制备上述生物可降解共聚物组合物的方法。本发明的方法包括主要步骤:通过多糖的化学改性制备大引发剂;使用该大引发剂聚合疏水单体,制得接枝在多糖上的疏水第一链段;使用得到的聚合物作为大引发剂来聚合单体,构成共价连接到第一链段上的第二链段;如果必要,化学改性该亲水性链段。

[0054] 具体地,本发明方法的第一步在于通过硅烷基化(silylating)羟基官能来部分保护多糖链的羟基。多糖羟基官能和硅烷基化剂的比例为1-3当量,从而得到20-70%的保护多糖羟基官能。可以通过NMR分析来控制保护羟基官能的比例。硅烷基化是本领域熟知的,本领域技术人员能够选择适当的反应条件和适当的硅烷基化剂。六甲基二甲硅氮烷常用作硅烷基化剂。在下面的实施例中将详细说明该步骤。

[0055] 改性多糖的未保护羟基官能应用于该方法的第二步,作为聚合疏水单体的引发

剂。换言之,得到的改性多糖主链构成能够引发各种单体聚合的大引发剂,该方法第二步中进行的聚合是开环聚合反应。在第二步中,疏水链段又称作“第一链段”,接枝在多糖主链上。优选,在120-150°C的温度下在催化剂存在下进行聚合。下面的实施例中将详细给出具体的试验条件。

[0056] 第三步中,为了提供溴化物官能,通过引发剂(即烷基溴化物)将接枝在多糖主链上的疏水链段的端基酯化。新形成的大引发剂能够聚合单体,例如(甲基-)丙烯酸酯单体,聚合是该方法的最后必要步骤。在具体实施例中,通过原子转移自由基聚合反应(ATRP)来进行聚合,这是一种合成严格定义的二嵌段、三嵌段和接枝共聚物的常用已知技术,如参考文献所述,例如,Hedrick J.L.等,Macromolecules,1998,31,8691。该文章描述了疏水嵌段羟基官能的酯化可以通过引发剂例如烷基溴化物而实现。该方法能够聚合多种官能单体,对质子溶剂或官能例如羟基不敏感。在本发明方法的第四步中,将单体聚合以制得共价连接到第一疏水链段上的第二链段。第一个实施例中,该步骤所用的单体是亲水的,该步骤直接产生所需的产品,即接枝在多糖链上的两亲聚合物二嵌段。根据第二个实施例,该方法第四步中聚合的单体是疏水性的。在该例子中,为了使得它们亲水,需要第五步来改性第二链段。这可以通过第二链段的化学改性进行。因此,第二链段上的官能可以在该方法的最后一步中被化学改性。例如为了产生梳状阳离子外壳,可以进行季铵化作用。水解是另一种可能的化学改性。这些改性还可以影响颗粒在水中的溶解度。

[0057] 当与水接触时,所述方法能够制备芯-壳结构的组合物。后者具有亲水性外壳,它可以是阴离子(例如与聚甲基丙烯酸),阳离子(例如与聚三甲基铵乙基甲基丙烯酸盐)或非离子(例如与聚羟乙基甲基丙烯酸酯,聚甲基醚二甘醇甲基丙烯酸酯)。

[0058] 本发明还涉及含有本发明共聚物的加香制品,优选加香制品是液体制品。

[0059] 例如加香制品是香水、花露水、香波、护发素、淋浴液、香皂(液体或固体)、面霜、洗液、液体洗涤剂、固体洗涤剂或织物柔软剂。如果本发明的聚合物是液体,则它可以直接加入到产品中。另外,为了吸收或将芳香化合物结合在疏水嵌段中,首先将它与香料接触。然后在制备产品的任何阶段都可以将聚合物加入到产品中,优选在加入香料时。

[0060] 图1所示为里哪醇重量损失随时间的变化的相应平均曲线。可以观察到共聚物对香味释放的显著效果。里哪醇的释放等温线看起来由两种情形组成:等温线的起始处快速变化,而后缓慢变化。HPC样品则观察不到该效果。

[0061] 图2所示在有或没有接枝共聚物的情况下,EDT中香料重量损失随时间变化的相应平均曲线。有三个主要阶段,第一段主要对应于水和乙醇的损失,第二段是平顶持续约3000秒钟,特征在于50°C时的香料损失少,最后一段是逐渐升温到150°C香料的全部损失。

[0062] 在下面的例子中详细说明本发明,其中温度指的是摄氏度,缩写具有本领域的常规含义。

[0063] 一般性说明

[0064] a) 化学用品

[0065] 在CaH₂上蒸馏溶剂和五甲基二亚乙基三胺(PMEDETA),并在氮下储存。通过在抑制剂-洗净剂(CAS 9003-70-7;来源:Aldrich)的柱上过滤而提纯异丁烯酸酯和丙烯酸酯单体。按来样使用溴化铜(CAS 7787-70-4;来源:Aldrich)和羟丙基-纤维素(Mw = 100000g·mol⁻¹;来源:Aldrich, CAS 9004-64-2)。使用前在乙酸乙酯中将(3S)-顺式-3,

6-二甲基-1,4-二噁烷-2,5-二酮再结晶。

[0066] b) 体积排阻色谱法 (Size Exclusion Chromatography) (SEC)

[0067] 用 Macherey-Nagel Nuclugel GPC 104-5 柱进行 SEC 测量。使用 THF HPLC 级作为溶剂。聚合物浓度固定为 4mg/ml。流动速率为 1ml/min, 注射量为 50 微升。

[0068] 实施例 1

[0069] 本发明取代度为 66% 的生物可降解共聚物组合物的合成

[0070] a) 含三甲代甲硅烷基的官能化羟丙基纤维素 (HPC-g-TMS) 的合成

[0071] 在 100ml 的三颈圆底烧瓶中, 在 60ml 的干乙腈 (在分子筛上蒸馏和存储) 中溶解 4g HPC ($M = 10^5 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 4 \cdot 10^{-5} \text{mmol}$, $DP_n = 150$, $MU = 350.41 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$)。滴加 2.66Ml 的六甲基二硅氮烷 ($M = 161.39 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 12.77 \text{mmol}$, $m = 1.89 \text{g}$, $d = 0.7742$, $m = 2.06 \text{g}$), 在氮下将介质在 90° 加热 4 小时。通过在水中沉淀 (三次) 得到白色固体聚合物, 在真空下干燥 24 小时。

[0072] $m = 4.75 \text{g}$, 产率 = 80%。

[0073] 分析数据:

[0074] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 25° , CDCl_3): 5.00-3.00 (m, 5H, HPC 主链); 1.13 (s 宽, 3H, Me HPC); 0.20 (s, 3H, SiMe₃)。

[0075] ^{13}C (100MHz, 25° , CDCl_3): 102.29 (q) - 82.82 (d) - 81.70 (d) - 75.10 (d) - 74.73 (d) - 73.29 (d) - 67.79 (d) - 67.63 (d) - 68.05 到 64.81 (d) - 18.56 (q) - 17.99 (q) - 17.41 (d) - 17.34 (d) - 0.27 (d)。

[0076] $\text{IR} (\text{cm}^{-1})$: 3478 (s) - 2965 (m) - 2932 (m) - 2896 (m) - 2871 (m) - 1638 (s) - 1451 (s) - 1406 (s) - 1372 (m) - 1315 (s) - 1248 (s) - 1083 (m) - 1007 (m) - 928 (s) - 889 (s) - 835 (s) - 747 (m)。

[0077] GPC (THF, 标准 PMMA): $M_n = 96000 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$; $M_w = 243000 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$; $I_p = 2.54$ 。

[0078] b) 合成用聚 L-乳酸接枝的羟丙基纤维素 (HPC-g-PLLA)

[0079] 配置有制冷器的 100ml 三颈圆底烧瓶中, 将 200mg HPC-g-TMS (66% OH 基, $MU = 408.60 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 0.98 \text{mmol}$) 和 7.06g L-丙交酯 ($M = 144.13 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 48.98 \text{mmol}$) 在真空下干燥 1 小时。这些固体溶解于 25ml 的干燥二甲苯中。将介质加热到 135° , 加入 1 滴辛酸锡引发聚合。介质在 135° 搅拌 72 小时。在冷庚烷中沉淀聚合物, 将该聚合物过滤得到白色固体, 在真空下干燥。为了除去所有单体, 将共聚物溶解于丙酮中, 在冷水中沉淀, 得到白色固体。

[0080] $m = 5.92 \text{g}$, 产率 = 82%。

[0081] 分析数据:

[0082] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 25° , CDCl_3): 5.16 (q, 60H, OC-CH(CH₃)-O); 5.0-3.0 (m, 10H, HPC 主链); 4.35 (q, 1H, OC-CH(CH₃)-O); 1.58 (d, 180H, OC-CH(CH₃)-O); 1.49 (d, 3H, OC-CH(CH₃)-O); 1.23 (m, 3H, Me HPC); 1.12 (m, 6H, Me HPC); 0.14 (s, 3H, SiMe₃)。

[0083] ^{13}C (100MHz, 25° , CDCl_3): 169.62 (qu) - 69.02 (d) - 66.71 (d) - 20.53 (q) - 16.66 (d)。

[0084] $\text{IR} (\text{cm}^{-1})$: 3641 (w) - 3509 (w) - 2996 (w) - 2945 (w) - 2881 (w) - 1748 (s) - 1453 (m) - 1382 (m) - 1358 (m) - 1302 (w) - 1267 (w) - 1209 (m) - 1180 (s) - 1128 (s) - 1085 (s) - 1043 (s) - 956 (w) - 918 (w) - 870 (m) - 754 (m) - 694 (w)。

[0085] GPC (THF, 标准 PS): $M_n = 835000 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M_w = 1700000 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $I_p = 2.03$

[0086] c) HPC-g-PLLA- 引发剂的合成

[0087] 在三颈圆底烧瓶中, 5.80g 的 HPC-g-PLLA ($MU = 3290g \cdot mol^{-1}$; $n_{OH} = 3.52mmol$) 溶解于 20ml 的蒸馏 THF 中。将该溶液冷却到 0° 。然后加入 $740 \mu L$ 的 2-溴代丙酰溴化物 ($M = 215.88g \cdot mol^{-1}$, $n = 7.06mmol$, $m = 1.52g$), 接着加入 $983 \mu L$ 的 Et_3N ($M = 101.19g \cdot mol^{-1}$, $n = 7.06mmol$, $m = 713mg$, $d = 0.7255$)。在室温下将介质搅拌 48 小时, 得到悬浮液。聚合物在水中沉淀两次, 得到固体, 它溶解于丙酮, 在冷庚烷中沉淀。在真空下将固体干燥 24 小时。

[0088] $m = 5.80g$, 产率 = 92%。

[0089] 分析数据:

[0090] NMR^1H (400MHz, $CDCl_3$): 5.18 (q, 35H, Br-CH(Me)-CO-O-CH(Me)-CO); 4.42 (m, 1H, O-CH(Me)-CO-O-CH(Me)Br); 5.09-2.60 (m, 5H, HPC 主链); 1.95 (m, 3H, OC-CH(Me)-Br); 1.58 (d, 105H, O-CH(Me)-O); 1.11 (m, Me HPC)。

[0091] ^{13}C (100MHz, $CDCl_3$): 169.62 (qu)-69.02 (d)-69.46 (d)-21.60 (q)-16.66 (q)。

[0092] IR (cm^{-1}): 3504 (w)-2996 (w)-2945 (w)-2876 (w)-2648 (w)-1748 (s)-1720 (w)-1601 (w)-1452 (m)-1383 (m)-1358 (m)-1305 (w)-1267 (w)-1210 (m)-1180 (s)-1128 (s)-1082 (s)-1042 (s)-956 (w)-918 (w)-870 (m)-755 (m)-694 (m)。

[0093] GPC: (THF, 标准 PS): $M_n = 706000g \cdot mol^{-1}$, $M_w = 1684000g \cdot mol^{-1}$, $I_p = 2.39$

[0094] d) 合成羟丙基纤维素-g-聚-L-乳酸-b-聚二甲基氨基-乙基异丁烯酸酯 (HPC-g-PLLA-b-PDMAEMA)

[0095] 在 50ml 的双颈圆底烧瓶中, 0.5g 的 HPC-g-PLLA- 引发剂 ($M_u = 3560g \cdot mol^{-1}$, $n = 0.14mmol$) 溶解于 7.85ml 的蒸馏苯甲醚中。然后加入 4.73ml 的 2-(N,N-二甲基氨基乙基)异丁烯酸酯 ($M = 157.21g \cdot mol^{-1}$, $d = 0.933$, $n = 28.09mmol$, $DP_n = 100$, $m = 4.41g$) 和 $59 \mu l$ 的六甲基三亚乙基四胺 (HMTETA) ($M = 173.30g \cdot mol^{-1}$, $d = 0.83$, $n = 0.28mmol$), 然后是两次冷冻-泵-融化循环。加入溴化铜 ($M = 143.45g \cdot mol^{-1}$, $m = 40mg$, $n = 0.28mmol$), 经一次冷冻-泵-融化循环脱气。介质加热到 60° , 搅拌 3 小时。在液氮中冷冻而停止聚合, 在 THF 中稀释介质。在二氧化硅凝胶柱上过滤该溶液, 除去溶剂。将聚合物溶解于氯仿中, 沉淀入冷庚烷 (0°) 中, 得到黄色固体。

[0096] $m = 2.4g$, 产率 = 48%。

[0097] 分析数据:

[0098] NMR^1H (400MHz, 25° , $CDCl_3$): 5.15 (q, 1H, 引发剂 -O-CH(Me)-CO); 5.0-3.0 (HPC 主链); 4.06 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-N); 2.57 (m, 6H, CH₂-N); 2.30 (s, 18H, NMe₂); 2.10-1.70 (m, 6H, CH₂-C-PDMAEMA 主链); 1.59 (m, 3H, O-CH(Me)-CO); 1.15-0.90 (Me-C-PDMAEMA 主链, 3H)。

[0099] ^{13}C (100MHz, 25° , $CDCl_3$): 178.02 (qu)-177.67 (qu)-177.31 (qu)-176.58 (qu)-169.67 (qu)-68.96 (q)-63.03 (t)-62.87 (t)-57.06 (t)-56.97 (t)-54.04 (t)-52.11 (t)-45.82 (q)-44.92 (qu)-44.56 (qu)-18.41 (m)-16.61 (m)。

[0100] IR (cm^{-1}): 2943 (s)-2861 (w)-2818 (m)-2766 (s)-1758 (s)-1722 (s)-1453 (s)-1386 (m)-1359 (m)-1333 (w)-1266 (m)-1178 (w)-1133 (w)-1096 (w)-1041 (w)-1015 (w)-956 (m)-848 (m)-778 (m)-748 (m)。

[0101] GPC (THF, 标准 PMMA): 没有得到数据。微溶于 THF。

[0102] e) 合成羟丙基纤维素-g-聚-L-乳酸-b-聚甲基硫酸乙基异丁烯酸三甲铵(HPC-g-PLLA-b-PTMASEMA)(25-75)

[0103] 在洗涤并干燥过的 50ml 的双颈圆底烧瓶中, 1.0gHPC-g-PLLA-b-PDMAEMA ($M_u = 36400\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $n = 0.028\text{mmol}$) 溶解于 10ml 的蒸馏 THF 中。滴加入 168 μL 的二甲基硫酸酯 (10%, 在 THF 中) ($M = 126.13\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $n = 1.94\text{mmol}$, $d = 1.3322$, $m = 225\text{mg}$)。在 RT 下将介质搅拌 12 小时。沉淀该产物, 通过过滤得到白色固体。

[0104] $m = 1.2\text{g}$, 产率 = 96%。

[0105] 分析数据:

[0106] $\text{NMR}^1\text{H}(400\text{MHz}, 25^\circ, \text{MeOD})$: 5.18(q, 引发剂 $-\text{O}-\underline{\text{CH}}(\text{Me})-\text{CO}$); 4.45(m, $0-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+$); 4.15(m, $0-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); 3.85(m, $0-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}^+$); 3.71(m, $\underline{\text{Me}}\text{SO}_4^-$); 3.31(m, N^+Me_3); 2.51(m, 6H, $\underline{\text{CH}}_2-\text{N}$); 2.45(s, 18H, NMe_2); 1.94(m, $\underline{\text{CH}}_2-\text{C}-\text{PDMAEMA}/\text{PTMASEMA}$ 主链); 1.55(m, 3H, $0-\text{CH}(\underline{\text{Me}})-\text{CO}$); 1.30-0.80($\underline{\text{Me}}-\text{C}-\text{PDMAEMA}/\text{PTMASEMA}$ 主链, 3H)。

[0107] $^{13}\text{C}(100\text{MHz}, 25^\circ\text{C}, \text{MeOD})$: 179.46(qu)-178.39(qu)-70.35(d)-63.44(t)-57.76(t)-55.22(d)-54.50(d)-46.05(qu)-45.72(d)-45.56(d)-20.07(q)-18.30(d)-17.10(q)。

[0108] $\text{IR}(\text{cm}^{-1})$: 3429(w)-3033(w)-2987(w)-2943(m)-2861(w)-2820(m)-2768(m)-2653(w)-1756(s)-1721(s)-1454(s)-1385(m)-1360(m)-1219(s)-1179(s)-1141(s)-1086(s)-1057(s)-1006(s)-953(s)-854(w)-740(s)。

[0109] 实施例 2

[0110] 合成本发明取代度为 66% 的多糖主链的生物可降解共聚物组合物

[0111] 如实施例 1 所述的方法实施步骤 a), b) 和 c)。

[0112] d) 合成羟丙基纤维素-g-聚-L-乳酸-b-聚叔丁基-异丁烯酸酯(HPC-g-PLLA-b-P^tBuMA)(66% PLLA-b-P^tBUMA(40/60))

[0113] 在 50ml 的双颈圆底烧瓶中, 将 0.50g 的 HPC-g-PLLA-引发剂 ($M_u = 3560\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $n = 0.14\text{mmol}$) 溶解于 7.50ml 的蒸馏 THF 中。然后加入 4.60ml 的叔-丁基异丁烯酸酯 ($M = 142.20\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $d = 0.875$, $n = 28.09\text{mmol}$, $\text{DP}_n = 100$, $m = 4.00\text{g}$) 和 59 μl 的五甲基二亚乙基三胺 (PMDETA) ($M = 173.30\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $d = 0.83$, $n = 0.28\text{mmol}$), 接着进行两次冷冻-泵-融化循环。然后加入溴化铜, ($M = 143.45\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, $m = 40.30\text{mg}$, $n = 0.28\text{mmol}$), 接着进行一次冷冻-泵-融化循环。介质在 60° 加热, 搅拌 24 小时。通过在液氮中冷冻而停止聚合, 在 THF 中稀释介质。在二氧化硅凝胶柱上过滤该溶液, 除去溶剂。聚合物溶解于 THF 中, 在冷庚烷 (0°) 中沉淀, 溶解于丙酮中, 沉淀入冷水中, 得到白色固体。

[0114] $m = 1.40\text{g}$, 产率 = 31%。

[0115] 分析数据:

[0116] $\text{NMR}^1\text{H}(400\text{MHz}, 25^\circ, \text{CDCl}_3)$: 5.16(q, 1H, $0-\underline{\text{CH}}(\text{Me})-\text{CO}$); 2.20-1.70(m, 3H, $\underline{\text{CH}}_2-\text{C}-\text{P}^t\text{BuMA}$ 主链); 1.58(d, 3H, $0-\text{CH}(\underline{\text{Me}})-\text{O}$); 1.42(m, 6H, $\text{C}(\underline{\text{Me}}_3)$); 1.20-0.70(m, 4H, $\underline{\text{Me}}-\text{C}-\text{P}^t\text{BuMA}$ 主链)。

[0117] $^{13}\text{C}(100\text{MHz}, 25^\circ, \text{CDCl}_3)$: 177.42 到 176.70(qu)-169.62(qu)-80.91(qu)-80.78(qu)-80.56(qu)-69.02(d)-46.47(qu)-46.23(qu)-27.78(d)-22.69(q)-18.48(q)-17.82(q)-16.64(d)。

[0118] $\text{IR}(\text{cm}^{-1})$: 2974(m)-2933(m)-2881(w)-1758(s)-1718(s)-1476(m)-1455(m)

-1391(s)-1365(s)-1269(m)-1249(s)-1181(w)-1130(s)-1090(s)-1039(w)-968(w)-941(w)-873(w)-847(s)-752(m)。

[0119] GPC(THF, 标准 PS) : $M_n = 1990000 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M_w = 4970000 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $I_p = 2.50$

[0120] e) 合成羟丙基纤维素-g-聚-L-乳酸-b-聚甲基丙烯酸(HPC-g-PLLA-b-PMAA)(66% PLLA)

[0121] 在圆底烧瓶中, 将 900mg 的 HPC-g-PLLA-b-P^tBuMA 溶解于 5ml 的二氯甲烷中。加入 3Ml 的三氟醋酸, 在室温下将介质搅拌 1 小时, 变成橙色。除去溶剂, 得到透明红色固体。用二乙基醚将其洗涤 4 次, 得到红色滤液和白色固体。

[0122] $m = 0.70 \text{g}$, 产率 = 89%

[0123] 分析数据 :

[0124] NMR¹H(400MHz, 25°, CDCl₃) :3.88 到 3.11(HPC 主链) ;2.00 到 1.89(m, CH₂PMAA 主链) ;1.51 到 1.28(Me PMAA 主链) ;1.14(m, Me HPC)。

[0125] ¹³C(100MHz, 25°, CDCl₃) :182.58(qu)-182.32(qu)-181.38(qu)-171.04(qu)-70.48(d)-58.36(t)-55.91(t)-55.79(t)-46.34(qu)-45.97(qu)-31.18(qu)-28.23(q)-27.77(q)-19.26(q)-17.34(q)-17.08(q)。

[0126] IR(cm⁻¹) :3696 到 2152(COOH) (m)-2994(m)-2942(m)-2886(w)-1735(酯)(s)-1696(COOH)(s)-1479(w)-14501(m)-1383(m)-1368(m)-1264(m)-1157(s)-1132(s)-1084(s)-1042(s)-958(w)-933(w)-865(w)-829(w)-777(w)-756(w)-687(m)。

[0127] 实施例 3

[0128] 合成本发明取代度 50%的生物可降解共聚物组合物

[0129] a) 含三甲代甲硅烷基的官能化 HPC 的合成

[0130] 用如下组分进行与实施例 1a) 相似的步骤 :

[0131] 3.3g 的 HPC($M = 10^5 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 3.3 \cdot 10^{-5} \text{mmol}$, $DP_n = 150$, $MU = 350.41 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$)

[0132] 3.97ml 的六甲基二硅氮烷 ($M = 161.39 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 18.84 \text{mmol}$, $m = 3.04 \text{g}$, $d = 0.7742$)

[0133] 50ml 的干燥乙腈 (在分子筛上蒸馏和储存)

[0134] 90°, 5h

[0135] $m = 4.2 \text{g}$, 产率 = 74%

[0136] 分析数据 :

[0137] NMR¹H(400MHz, 25°, CDCl₃) :5.00-3.00(m, 5H, HPC 主链) ;1.13(s 宽, 3H, Me HPC) ;0.20(s, 4.5H, SiMe₃)。

[0138] ¹³C(100MHz, 25°, CDCl₃) :102.43(q)-82.90(d)-78.67(q)-74.97(d)-74.74(d)-67.74(d)-67.57(d)-67.63(d)-20.94(d)-17.41(d)-1.36(q)-0.24(d)。

[0139] IR(cm⁻¹) :3470(s)-2965(m)-2927(m)-2891(m)-2871(m)-1676(s)-1453(s)-1411(s)-1373(m)-1315(s)-1248(s)-1082(m)-1007(m)-888(s)-835(s)-747(m)-680(m)。

[0140] GPC(THF, 标准 PMMA) : $M_n = 44000 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$; $M_w 280000 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$; $I_p = 6.34$ 。

[0141] b) 合成 HPC-g-PLLA(取代度:50% PLLA)

[0142] 用如下组分进行与实施例 1b) 相似的步骤 :

[0143] 500mg 的 HPC-g-TMS(50% OH 基, $MU = 917.45 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 0.545 \text{mmol}$)

- [0144] 5.89g 的 L-丙交酯 ($M = 144.13\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 40.87\text{mmol}$)
- [0145] 28ml 干燥的二甲苯。
- [0146] $m = 4.72\text{g}$, 产率 = 74%。
- [0147] 分析数据 :
- [0148] $\text{NMR}^1\text{H}(400\text{MHz}, 25^\circ, \text{CDCl}_3)$:5.16(q, 17H, OC-CH(CH_3)-O) ;5.0-3.0(m, 5H, HPC 主链) ;4.35(q, 1H, OC-CH(CH_3)-O) ;1.58(d, 51H, OC-CH(CH₃)-O) ;
- [0149] 1.49(d, 3H, OC-CH(CH₃)-O) ;1.22(m, 4.5H, Me HPC) ;1.12(m, 4.5H, MeHPC) ;0.14(s, 4.5H, SiMe₃)。
- [0150] $^{13}\text{C}(100\text{MHz}, 25^\circ, \text{CDCl}_3)$:169.62(qu)-69.02(d)-66.71(d)-20.52(q)-16.66(q)-16.64(q)-0.15(q)。
- [0151] $\text{IR}(\text{cm}^{-1})$:3518(w)-2996(w)-2946(w)-2881(w)-1755(s)-1748(s)-1454(m)-1383(m)-1359(m)-1264(w)-1210(m)-1183(s)-1130(s)-1087(s)-1043(s)-956(w)-920(w)-871(m)-755(m)-695(w)。
- [0152] GPC(THF, 标准 PS) : $M_n = 371000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M_w = 831000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $I_p = 2.24$
- [0153] c) 合成 HPC-g-PLLA-引发剂
- [0154] 在双颈圆底烧瓶中, 将 1.30g 的 HPC-g-PLLA($MU = 7835\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$; $n_{\text{OH}} = 0.5\text{mmol}$) 溶解于 10ml 的蒸馏 THF 中。将该溶液冷却到 0° 。加入 $350\mu\text{L}$ 的 Et_3N ($M = 101.19\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 2.49\text{mmol}$, $m = 252\text{mg}$, $d = 0.7255$) 接着加入 $261\mu\text{L}$ 的 2-溴丙酰基溴化物 ($M = 215.88\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 2.49\text{mmol}$, $m = 540\text{mg}$)。在 60° 将介质搅拌 72h, 得到悬浮液。通过在水中沉淀得到固体聚合物, 其溶解于丙酮中, 并沉淀于冷庚烷中。将固体在真空下干燥 24 小时。
- [0155] $m = 1.27\text{g}$, 产率 = 97%。
- [0156] 分析数据 :
- [0157] $\text{NMR}^1\text{H}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$:5.18(q, 10H, Br-CH(Me)-CO-O-CH(Me)-CO) ;4.42(q, 1H, O-CH(Me)-CO-O-CH(Me)Br) ;5.09-2.60(m, 5H, HPC 主链) ;1.95(m, 3H, OC-CH(Me)-Br) ;1.58(d, 30H, O-CH(Me)-O) ;1.11(m, Me HPC)。
- [0158] $^{13}\text{C}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$:169.62(qu)-69.57(d)-69.02(d)-46.10(t)-39.38(d)-39.29(d)-30.71(q)-21.60(q)-16.66(q)-8.67(qu)。
- [0159] $\text{IR}(\text{cm}^{-1})$:3651(w)-3499(w)-2995(w)-2944(w)-2876(w)-2684(w)-1747(s)-1716(w)-1452(m)-1382(m)-1358(m)-1305(w)-1267(w)-1210(m)-1181(s)-1128(s)-1082(s)-1042(s)-921(w)-870(m)-755(m)-686(w)。
- [0160] GPC:(THF, 标准 PS) : $M_n = 165000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M_w = 357000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $I_p = 2.17$
- [0161] d) 合成聚-L-乳酸-b-聚叔丁基异丁烯酸(50% PLLA-b-P^tBuMA)
- [0162] 在 25ml 的双颈圆底烧瓶中, 将 0.311g 的 HPC-g-PLLA-引发剂 ($M_u = 3110\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 0.10\text{mmol}$) 溶解于 5.70ml 的蒸馏苯甲醚中。加入 2.75ml 的叔丁基异丁烯酸酯 ($M = 142.20\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $d = 0.875$, $n = 15.00\text{mmol}$, $DP_n = 100$, $m = 2.13\text{g}$) and $31.3\mu\text{l}$ of PMDETA ($M = 173.30\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $d = 0.83$, $n = 0.15\text{mmol}$), 接着进行两次冷冻-泵-融化循环。然后加入溴化铜 ($M = 143.45\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $m = 21.50\text{mg}$, $n = 0.15\text{mmol}$), 接着进行一次冷冻-泵-融化循环。介质在 60° 加热, 搅拌 24 小时。通过在液氮中冷冻而停止聚合, 在氮

仿中稀释介质。在水中萃取而除去溴化铜。在含少量二氧化硅的 Na_2SO_4 上干燥聚合物, 过滤, 而后在冷庚烷 (0°) 中沉淀, 过滤得到固体。该固体溶解于丙酮, 在冷水中沉淀, 得到白色固体。

[0163] $m = 0.52\text{g}$, 产率 = 29%。

[0164] 分析数据:

[0165] NMR^1H (400MHz, 25° , CDCl_3): 5.16 (q, 1H, O-CH(Me)-CO); 2.24-1.71 (m, 3H, CH_2 -C-P^tBuMA 主链); 1.58 (d, 3.1H, O-CH(Me)-O); 1.43 (m, 13H, C(Me₃)); 1.20-0.70 (m, 4.2H, Me-C-P^tBuMA 主链)。

[0166] IR (cm^{-1}): 2974 (m)-2931 (m)-2881 (w)-2658 (w)-1756 (s)-1718 (s)-1474 (m)-1455 (m)-1390 (m)-1365 (s)-1267 (m)-1247 (s)-1211 (m)-1183 (s)-1129 (s)-1088 (s)-1044 (s)-968 (w)-873 (w)-846 (s)-752 (m)-692 (w)。

[0167] GPC (THF, 标准 PS): $M_n = 500000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M_w = 1750000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $I_p = 3.50$

[0168] e) 合成聚-L-乳酸-b-聚异丁烯酸 (50% PLLA-b-PMAA)

[0169] 在圆底烧瓶中, 将 0.45g 的 HPC-g-PLLA-b-P^tBuMA 溶解于 5ml 的二氯甲烷中。加入 3ml 的三氟醋酸, 在室温下将介质搅拌 1 小时。在冷庚烷中沉淀得到聚合物, 过滤, 得到白色固体。

[0170] $m = 0.30\text{g}$, 产率 = 85%

[0171] 分析数据:

[0172] NMR^1H (400MHz, 25° , CDCl_3): 5.20 (m, 1H, O-CH(Me)-CO); 3.88 到 3.11 (HPC 主链); 2.21 到 1.75 (m, 5H, CH_2 PMAA 主链); 1.56 (m, 3.23H, O-CH(Me)-CO); 1.27 到 0.99 (m, 8.1H, Me PMAA 主链)。

[0173] IR (cm^{-1}): 3696 到 2146 (COOH) (m)-2991 (m)-2942 (m)-2884 (w)-1734 (酯) (s)-1696 (COOH) (s)-1481 (m)-1450 (s)-1384 (s)-1366 (s)-1263 (s)-1159 (s)-1131 (s)-1085 (s)-1044 (s)-961 (m)-933 (m)-798 (w)-754 (w)-690 (m)。

[0174] 实施例 4

[0175] 合成本发明取代度 33% 的生物可降解共聚物组合物

[0176] a) 含三甲代甲硅烷基的官能化 HPC 的合成

[0177] 用如下组分进行与实施例 1a) 相似的步骤:

[0178] 2g 的 HPC ($M = 10^5\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 2 \cdot 10^{-5}\text{mmol}$, $\text{DP}_n = 150$, $\text{MU} = 350.41\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$)

[0179] 3.61ml 的六甲基二硅氮烷 ($M = 161.39\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 17.13\text{mmol}$, $m = 2.76\text{g}$, $d = 0.7742$)

[0180] 30ml 的干燥乙腈 (在分子筛上蒸馏和存储)

[0181] 90° , 24h

[0182] $m = 2.4\text{g}$, 产率 = 85%

[0183] 分析数据:

[0184] NMR^1H (400MHz, 25° , CDCl_3): 5.00-3.00 (m, 5H, HPC 主链); 1.13 (s 宽, 3H, Me HPC); 0.20 (s, 6H, SiMe₃)。

[0185] ^{13}C (100MHz, 25° , CDCl_3): 102.43 (q)-84.07 (d)-83.09 (d)-78.62 (q)-75.07 (d)-67.81 (d)-67.63 (d)-67.40 (d)-20.99 (d)-17.47 (q)-1.36 (q)-0.29 (d)。

[0186] $\text{IR}(\text{cm}^{-1})$:3494(s)-2964(m)-2932(m)-2896(m)-2870(m)-1451(w)-1401(w)-1373(m)-1315(w)-1248(s)-1084(s)-1006(s)-923(s)-888(m)-835(s)-747(s)-684(w)。

[0187] $\text{GPC}(\text{THF}, \text{标准 PMMA})$: $M_n = 47000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$; $M_w 152000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$; $I_p = 3.23$

[0188] b) 合成 HPC-g-PLLA(33% PLLA)

[0189] 用如下组分进行与实施例 1b) 相似的步骤 :

[0190] 370mg 的 HPC-g-TMS(33% OH 基, $MU = 480.80\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 0.77\text{mmol}$)。

[0191] 5.55g 的 L-丙交酯 ($M = 144.13\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 38.50\text{mmol}$)。

[0192] 28ml 干燥的二甲苯。

[0193] $m = 5.06\text{g}$, 产率 = 86%。

[0194] 分析数据:

[0195] $\text{NMR}^1\text{H}(400\text{MHz}, 25^\circ, \text{CDCl}_3)$:5.16(q, 27H, OC-CH(CH_3)-O) ;5.0-3.0(m, 5H, HPC 主链) ;4.35(q, 1H, OC-CH(CH_3)-O) ;1.58(d, 81H, OC-CH(CH₃)-O) ;1.49(d, 3H, OC-CH(CH₃)-O) ;1.22(m, 3H, Me HPC) ;1.12(m, 6H, Me HPC) ;0.14(s, 3H, SiMe₃)。

[0196] $^{13}\text{C}(100\text{MHz}, 25^\circ, \text{CDCl}_3)$:175.16(qu)-169.62(qu)-69.02(d)-66.71(d)-20.53(q)-16.66(q)。

[0197] $\text{IR}(\text{cm}^{-1})$:3632(w)-3484(w)-2995(w)-2944(w)-2876(w)-1754(s)-1454(m)-1383(m)-1359(m)-1305(w)-1267(w)-1210(m)-1182(s)-1129(s)-1082(s)-1043(s)-955(w)-920(w)-871(m)-755(m)-693(w)。

[0198] $\text{GPC}(\text{THF}, \text{标准 PS})$: $M_n = 536000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M_w = 1140000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $I_p = 2.12$ 。

[0199] c) 合成 HPC-g-PLLA-引发剂

[0200] 在双颈圆底烧瓶中,将 700mg 的 HPC-g-PLLA($MU = 1922\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$; $n_{\text{OH}} = 0.54\text{mmol}$) 溶解于 7ml 的蒸馏 THF 中。将溶液冷却到 0° , 加入 $381\mu\text{L}$ 的 Et_3N ($M = 101.19\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 2.73\text{mmol}$, $m = 276\text{mg}$, $d = 0.7255$), 然后加入 $286\mu\text{L}$ 的 2-溴代丙酰溴化物 ($M = 215.88\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $n = 2.73\text{mmol}$, $m = 589\text{mg}$)。将介质在 60° 搅拌 72 小时得到悬浮液。在水中沉淀得到固体聚合物,该聚合物溶解于丙酮,在冷庚烷中沉淀。在真空下将固体干燥 24 小时。

[0201] $m = 0.65\text{g}$, 产率 = 87%。

[0202] 分析数据:

[0203] $\text{NMR}^1\text{H}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$:5.18(q, 25H, Br-CH(Me)-CO-O-CH(Me)-CO) ;4.42(m, 1H, O-CH(Me)-CO-O-CH(Me)Br) ;5.09-2.60(m, HPC 主链) ;1.95(m, 3H, OC-CH(Me)-Br) ;1.58(d, 75H, O-CH(Me)-O) ;1.11(m, Me HPC)。

[0204] $^{13}\text{C}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$:169.62(qu)-69.57(d)-69.44(d)-69.02(d)-39.29(q)-30.33(q)-29.71(q)-21.60(q)-16.66(q)。

[0205] $\text{IR}(\text{cm}^{-1})$:3504(w)-2993(w)-2944(w)-2876(w)-2643(w)-1747(w)-1451(m)-1381(m)-1358(m)-1305(w)-1264(m)-1209(m)-1181(s)-1128(s)-1085(s)-1042(s)-955(w)-915(w)-867(m)-754(m)-690(w)。

[0206] $\text{GPC}:(\text{THF}, \text{标准 PS})$: $M_n = 296000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M_w = 889000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $I_p = 3.00$

[0207] d) 合成聚-L-乳酸-b-聚叔丁基异丁烯酸酯(33% PLLA-b-P^tBuMA)

[0208] 在 25ml 的双颈圆底烧瓶中,将 0.60g 的 HPC-g-PLLA-引发剂 ($Mu = 3000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$,

$n = 0.20\text{mmol}$) 溶解于 7.50ml 的蒸馏 THF 中。然后加入 3.40ml 的叔丁基异丁烯酸酯 ($M = 142.20\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $d = 0.875$, $n = 20.00\text{mmol}$, $\text{DPn} = 100$, $m = 2.84\text{g}$) 和 $42\ \mu\text{l}$ 的五甲基二亚乙基三胺 (PMDETA) ($M = 173.30\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $d = 0.83$, $n = 0.20\text{mmol}$, $m = 34.6\text{mg}$), 接着进行两次冷冻-泵-融化循环。加入溴化铜 ($M = 143.45\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $m = 28.7\text{mg}$, $n = 0.20\text{mmol}$), 接着进行三次冷冻-泵-融化循环。介质在 60° 加热, 搅拌 24 小时。通过在液氮中冷冻而停止聚合反应, 介质在氯仿中稀释。通过在水中萃取而除去溴化铜。在具有少量二氧化硅的 Na_2SO_4 上干燥聚合物, 过滤, 在冷庚烷 (0°) 中沉淀, 过滤得到固体。该聚合物溶解于丙酮中, 在冷水中沉淀得到白色固体。

[0209] $m = 1.20\text{g}$, 产率 = 35%。

[0210] 分析数据:

[0211] $\text{NMR}^1\text{H}(400\text{MHz}, 25^\circ, \text{CDCl}_3)$: $5.16(\text{q}, 1\text{H}, \text{O}-\underline{\text{CH}}(\text{Me})-\text{CO})$; $2.26-1.74(\text{m}, 1.5\text{H}, \underline{\text{CH}_2}-\text{C}-\text{P}^t\text{BuMA}$ 主链); $1.58(\text{d}, 3.2\text{H}, \text{O}-\underline{\text{CH}}(\text{Me})-\text{O})$; $1.43(\text{m}, 7.30\text{H}, \text{C}(\underline{\text{Me}_3}))$; $1.33-0.94(\text{m}, 2.2\text{H}, \underline{\text{Me}}-\text{C}-\text{P}^t\text{BuMA}$ 主链)。

[0212] $\text{IR}(\text{cm}^{-1})$: $2975(\text{m})-2934(\text{m})-2876(\text{w})-2648(\text{w})-1754(\text{s})-1718(\text{s})-1601(\text{w})-1475(\text{m})-1454(\text{s})-1390(\text{s})-1365(\text{s})-1247(\text{s})-1182(\text{s})-1128(\text{s})-1085(\text{s})-1042(\text{s})-968(\text{m})-939(\text{w})-921(\text{w})-872(\text{m})-846(\text{s})-753(\text{s})-693(\text{w})$ 。

[0213] $\text{GPC}(\text{THF}, \text{标准 PS})$: $M_n = 1000000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $M_w = 1680000\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, $I_p = 1.68$ 。

[0214] e) 合成聚-L-乳酸-b-聚异丁烯酸 (33% PLLA-b-PMAA)

[0215] 在圆底烧瓶中, 将 1.00g 的 HPC-g-PLLA-b-P^tBuMA 溶解于 4ml 的二氯甲烷中。加入 4ml 的三氟醋酸, 在室温下将介质搅拌 1 小时。在冷庚烷中沉淀得到聚合物, 过滤得到白色固体。

[0216] $m = 0.80\text{g}$, 产率 = 91%

[0217] 分析数据:

[0218] $\text{NMR}^1\text{H}(400\text{MHz}, 25^\circ, \text{CDCl}_3)$: 3.88 到 $3.11(\text{HPC}$ 主链); 2.00 到 $1.89(\text{m}, \underline{\text{CH}_2}\text{PMAA}$ 主链); 1.51 到 $1.28(\underline{\text{Me}}$ PMAA 主链); $1.14(\text{m}, \underline{\text{Me}}$ HPC)。

[0219] $^{13}\text{C}(100\text{MHz}, 25^\circ\text{C}, \text{CDCl}_3)$: $182.58(\text{qu})-182.32(\text{qu})-181.38(\text{qu})-171.04(\text{qu})-70.48(\text{d})-58.36(\text{t})-55.91(\text{t})-55.79(\text{t})-46.34(\text{qu})-45.97(\text{qu})-31.18(\text{qu})-28.23(\text{q})-27.77(\text{q})-19.26(\text{q})-17.34(\text{q})-17.08(\text{q})$ 。

[0220] $\text{IR}(\text{cm}^{-1})$: 3701 到 $2162(\text{COOH})$ (m)- $2991(\text{m})-2943(\text{m})-2886(\text{w})-1744(\text{酯})$ (s)- $1698(\text{COOH})$ (s)- $1484(\text{m})-1451(\text{s})-1383(\text{s})-1367(\text{s})-1265(\text{m})-1180(\text{s})-1129(\text{s})-1084(\text{s})-1044(\text{s})-959(\text{m})-928(\text{m})-867(\text{w})-829(\text{w})-799(\text{w})-781(\text{w})-752(\text{w})-688(\text{m})$ 。

[0221] 实施例 5

[0222] 用聚 L-乳酸-b-聚丙烯酸酯接枝 HPC(HPC-g-PLLA-b-PAA) 的合成

[0223] 在圆底烧瓶中, 在本体或二噁烷 (50% v/v) 中聚合丙烯酸酯单体 (叔丁基丙烯酸酯 (5d-e), 2-(N,N-二甲基氨基)乙基丙烯酸酯 (5f), 2-羟乙基丙烯酸酯 (5g) 和二甘醇甲基醚) 丙烯酸酯 (5h)。实施例 1c, 3c 和 4c 所述得到的聚合物用作引发剂。六甲基三亚乙基四胺 (HMTETA)、双吡啶和三(二甲基氨基乙基)胺用作配体, CuBr 作为催化剂。在氮气下, 50°C - 110°C 的温度下进行聚合反应。分别在对应于实施例 2e, 3e, 4e 和 1e 的聚(叔丁基丙烯酸酯)和聚(2-(N,N-二甲基氨基)乙基丙烯酸酯)上, 进行进一步的化学改性, 得

到 HPC-g-PLLA-b-PAA。

[0224] 实施例 6

[0225] 制备含本发明共聚物组合物的香料输送系统

[0226] 将实施例 1 所述方法制备的共聚物 HPC-g-PLLA-PTMASEMA 干燥,直接与里哪醇以 50/50% (w/w) 的混合比混合。用 HPC 进行相同的制备。将两个样品在室温下至少放置一天。在恒定的氮气流动下 (20ml/min),用热解重量分析仪记录 25° 时的等温线,来分析每种 10mg 的样品。HPC-PLLA-PTMASEMA/ 里哪醇样品重复 3 次 (质量 :8.99,9.57 和 8.85mg), HPC/ 里哪醇样品重复两次 (质量 :9.76 和 9.77mg) 来进行分析。等温线的时间固定在 200 分钟。

[0227] 实施例 7

[0228] 制备包含本发明控制香料释放的共聚物的花露水 (EDT)

[0229] 将不同的共聚物 (实施例 1d,5f 和 5g) (0.5wt. %) 溶解于 EDT 中,EDT 包含 80% 的乙醇,10% 的水和 10% 的香料 (水杨酸苄酯 (benzylesalicylate) 35g, habanolide (1-氧杂-12-环十六碳烯-2-酮) 2g, cetalex 2g, hedione ((+)- 甲基 3-氧-2-戊基-1-环戊烷乙酸酯) 35g, bacdanol (2-乙基-4-(2,2,3-三甲基-3-环戊烯-1-基)-2-丁烯-1-醇) 1g, lilial (3-(4-叔丁基苯基)-2-甲基丙醛) 10g, 香豆素 1g, 香草醛 2g, anthranilate (2-氨基苯甲酸酯) 1g, neoflorol ((+)-四氢-2-异丁基-4-甲基-4(2H)-派兰诺) 1.5g, styrallyl acetate (1-乙酸苄酯) 1.5g, 乙酸苄酯 6g, zestover (2,4-二甲基-3-环己烯-1-醛) 2g)。

[0230] 然后将 10 μ L 的这些溶液置于氧化铝坩埚内,在恒定的氮气流动下 (20ml/min),用热解重量分析 (每种样品两次) 测量香料的重量损失。测量 (图 2) 从 25°C 开始到 50°C (5°C /min),在 50°C 保持 115 分钟,最后到 150°C (10°C /min)。

[0231] 结果示于图 2。可以看出 :50°C 115 分钟内的重量损失最高,EDT 不含本发明的共聚物 (最低线" 香料,EtOH/Eau),而本发明实施例 1d,5g 和 5f 的共聚物制备的样品清楚地显示出损失较少 (上面的 3 条线),各种聚合物之间存在少量差异。

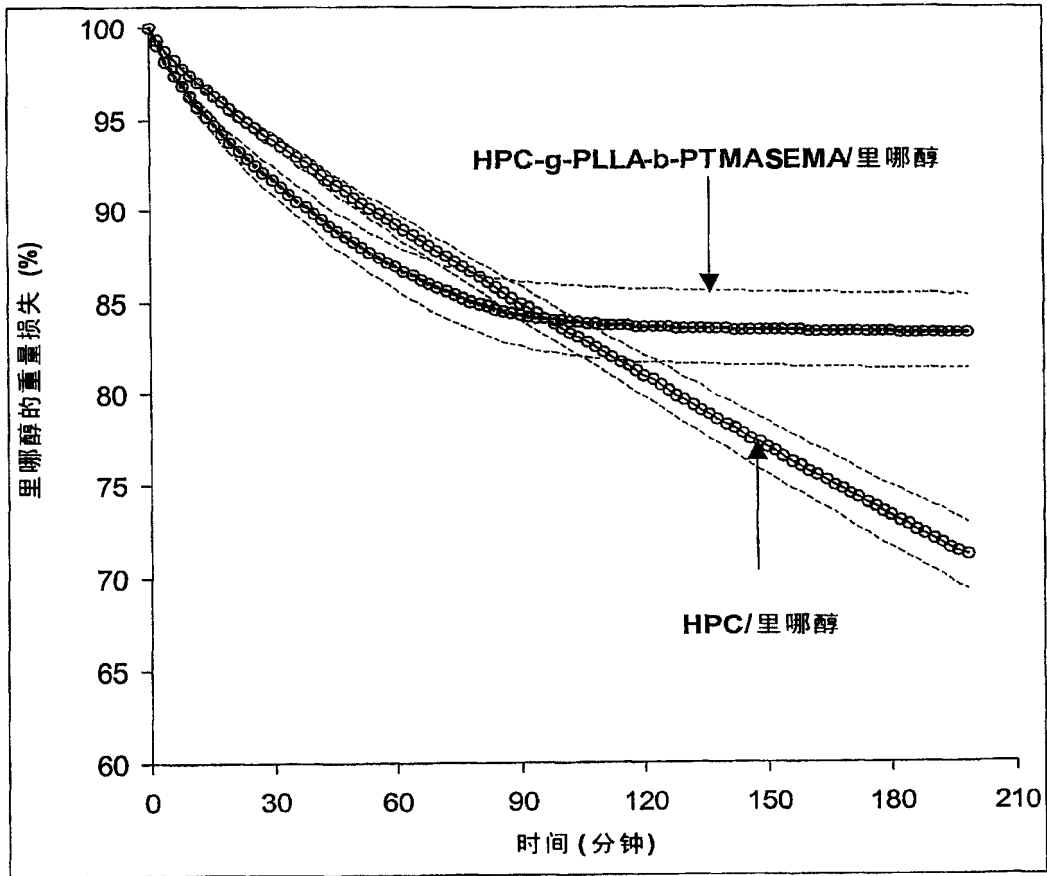


图 1

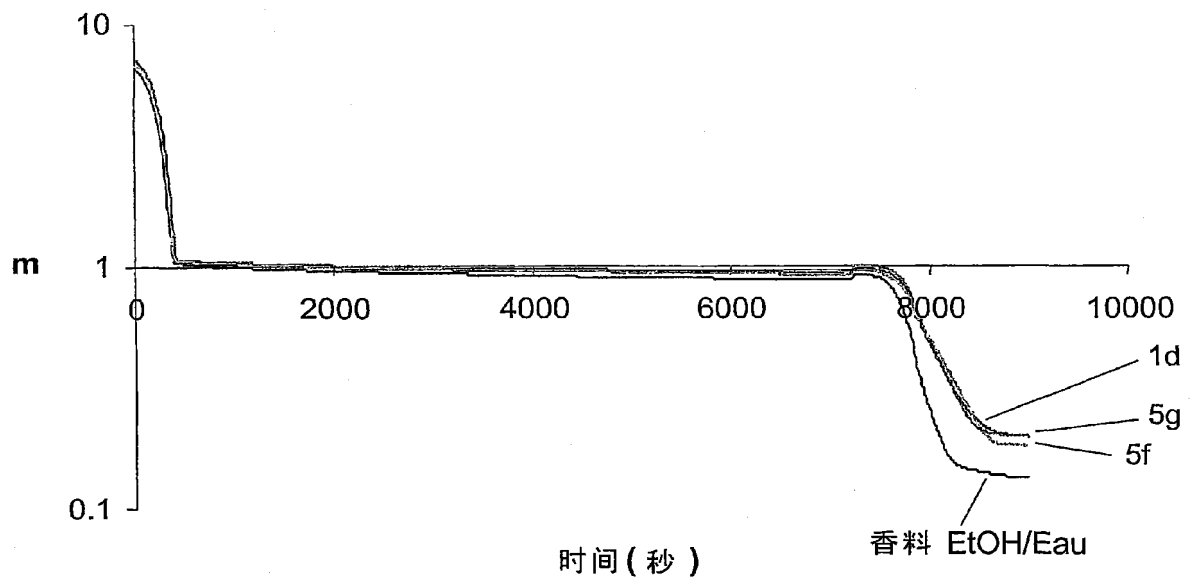


图 2