(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 400 003**

(51) Int. Cl.:

C08G 77/08 (2006.01)
C08G 77/14 (2006.01)
C08G 77/38 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2008** **E 08718566 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012** **EP 2118174**

(54) Título: **Uso de tocoferol**

(30) Prioridad:

12.03.2007 EP 07103939
12.03.2007 EP 07103950

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.04.2013

(73) Titular/es:

BAYER OY (100.0%)
P.O. Box 415
20101 Turku, FI

(72) Inventor/es:

TIITINEN, EMILIA y
JUKARAINEN, HARRI

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 400 003 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de tocoferol.

La invención se refiere al uso de tocoferol, así como a un procedimiento para fabricar polisiloxanos hidrófilos. La invención también se refiere a polisiloxanos hidrófilos.

Antecedentes

Los polisiloxanos se aplican de muchas maneras en la industria, p. ej., como tensioactivos, recubrimientos, agentes de dispersión, estabilizantes de dispersión, agentes de liberación, aditivos alimentarios, selladores, tubos y aplicaciones médicas. Los polisiloxanos también se aplican de muchas maneras en la industria médica, p. ej., en aplicaciones de administración de fármacos, tanto como recubrimientos de pastillas convencionales como en dispositivos implantables, intravaginales o intrauterinos. El polisiloxano de uso más extendido es el polidimetilsiloxano (PDMS), que es un material altamente hidrófobo, estable y resistente a la temperatura. El PDMS es especialmente adecuado para su uso como membranas que regulan la velocidad de liberación de fármacos. Sin embargo, como el PDMS es hidrófobo, no se puede usar para todos los fármacos, dependiendo de la hidrofilicidad o la hidrofobicidad del fármaco.

No obstante, cuando se preparan polisiloxanos por polimerización de apertura de anillo de siloxanos cíclicos con catalizadores de fosfaceno básico, se necesita una gran cantidad de catalizador, lo que da lugar a la reticulación de los polímeros durante el almacenamiento.

Se han usado fenoles con impedimento estérico, tales como los α-tocoferoles y sus derivados, en las reacciones de polimerización para ralentizar la reacción y para evitar la formación de geles y oligómeros. El tocoferol también se ha usado como estabilizante en polímeros debido a su efecto antioxidante.

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de proporcionar un cocatalizador adecuado para reducir la cantidad de catalizador usada durante la polimerización de apertura de anillo de siloxanos cíclicos. También existe la necesidad de proporcionar un componente capaz de reducir en gran medida, si no evitar totalmente, la reticulación de los polímeros así obtenidos durante el almacenamiento.

En cuanto a las aplicaciones médicas, la velocidad de liberación del fármaco se ha regulado tradicionalmente cambiando los parámetros del sistema de liberación de fármacos, por ejemplo, cambiando el área de superficie, el grosor de la membrana, la cantidad del fármaco o la cantidad de cargas en la membrana que regula la liberación. Sin embargo, si se desea un cambio significativo de la velocidad de liberación o si no se pueden modificar las dimensiones del dispositivo de administración, se ha de modificar la constitución del polímero.

Se sabe que se pueden variar las propiedades de difusión del polidimetilsiloxano añadiendo al polímero grupos sustituyentes que disminuyen o aumentan la velocidad de liberación.

La adición de grupos de óxido de polietileno (PEO) en un polímero de PDMS puede aumentar la velocidad de liberación de fármacos. Ullman *et al.* presentan en Journal of Controlled Release 10 (1989) 251-260 membranas fabricadas de copolímero de bloque que comprenden óxido de polietileno y PDMS, y la liberación de diferentes esteroides a través de estas membranas. De acuerdo con la publicación, aumenta la liberación de esteroides hidrófilos y disminuye la liberación de esteroides lipófilos, cuando aumenta la cantidad de grupos de PEO. En ese estudio, los grupos de PEO se conectan a los átomos de silicio de los grupos de siloxano por medio de un enlace urea.

La patente FI 107339 divulga la regulación de la velocidad de liberación de fármacos por una composición de elastómero a base de siloxano que comprende al menos un elastómero y, posiblemente, un polímero no reticulado, así como un procedimiento para fabricar dicha composición de elastómero. El elastómero o el polímero de la composición comprenden grupos de óxido de polialquileno como bloques o injertos terminados con alcoxi de las unidades de polisiloxano, o una mezcla de estos. Los bloques o injertos terminados con alcoxi se conectan a las unidades de siloxano por enlaces silicio-carbono.

La publicación de Hu *et al.* "Synthesis and drug release property of polysiloxane containing pendant long alkyl ether group", Gaofenzi Xuebao, (1) 62-67, 1997 Kexue (CA 126:200090) presenta un polímero a base de silicona que se ha injertado con grupos éter tras la etapa de polimerización, dejando así el catalizador de hidrosilación (Pt) dentro del polímero. El polímero es útil cuando se mezcla con goma de silicona. La publicación divulga solamente grupos éter sencillos. El polímero injertado como se divulga disminuye la velocidad de liberación de los fármacos.

El documento US 6.346.553 divulga copolímeros de alquilmetilsiloxano-óxido de polialquileno-dimetilsiloxano, que son adecuados para su uso como agentes activos de superficie tanto para emulsiones de aceite-agua como para emulsiones de silicona-agua, y un procedimiento para fabricar dichos copolímeros. Los copolímeros se pueden preparar mediante una reacción de hidrosililación entre una olefina de cadena lineal o cadena ramificada y un siloxano cíclico, usando un catalizador de platino, destilando el siloxano cíclico alquilado, polimerizando la mezcla de dicho tetrametildisiloxano y, posiblemente, otro siloxano cíclico en presencia de un catalizador ácido. Finalmente, el polímero obtenido se hidrosilila con un polímero de óxido de polialquileno con insaturación terminal.

El documento US 6.294.634 presenta un procedimiento para fabricar composiciones de siloxano calentando una mezcla de dimetilsiloxano, siloxano cíclico alquilsustituido y un siloxano cíclico que comprende un grupo oxialquileno, en ausencia de disolvente. El catalizador de polimerización puede ser, por ejemplo, hidróxido, alcóxido o silanolato de metal alcalino, ácidos de Lewis, fosfacenos ácidos o fosfacenos básicos. La composición comprende solamente residuos pequeños de platino o no tiene nada de platino.

El documento US 3.427.271 divulga polisiloxanos orgánicos que están formados por unidades de dimetilsiloxano, unidades de metil-oxialquilsiloxano y unidades de siloxano que están sustituidas con grupos metilo y un grupo alquilo superior. La reacción de polimerización usa catalizador de platino.

Objetivos y sumario de la invención

En vista de lo mencionado anteriormente, es un objetivo de la presente invención proporcionar un cocatalizador adecuado para reducir la cantidad de catalizador. También es un objetivo reducir la reticulación de los polímeros durante el almacenamiento.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un elastómero sin platino con el cual se controle fácilmente la velocidad de liberación del fármaco.

Otro objetivo más es proporcionar un elastómero que también tenga propiedades mecánicas suficientes.

Por tanto, la presente invención se refiere al uso de tocoferol como cocatalizador en la polimerización de apertura de anillo de siloxanos cíclicos.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para fabricar polisiloxanos hidrófilos, en el que se hace reaccionar un siloxano cíclico que contiene hidrido con una molécula hidrófila que comprende un doble enlace carbono-carbono, que tiene la fórmula general (I) o (II)

(I) $H_2C=CH-(CHR)_n-O-(CHR^1CR^2R^3)_mR^4$

(II) $H_2C=CH-(CHR)_n-R^5$

en las que n es un número entero de 0 a 4, m es un número entero de 0 a 5, R, R^1, R^2, R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o un alquilo de C_1 a C_6, R^5 es un hidrocarburo cíclico saturado que contiene un grupo carbonilo, en presencia de un primer catalizador para obtener un monómero, y polimerizar dicho monómero en presencia de un segundo catalizador y tocoferol como cocatalizador.

La presente descripción también proporciona un polisiloxano hidrófilo que tiene la fórmula (III)

(III) $EB-[B_1-B_2-B_3]k-EB$

en la que

EB es un grupo bloqueador de extremos, B_1, B_2 y B_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de -Si-O- que comprende un grupo hidrófilo y un grupo metilo, una cadena de -Si-O- que comprende dos grupos metilo y una cadena de -Si-O- que comprende un grupo vinilo y un grupo metilo,

dichos B_1, B_2 y B_3 se distribuyen al azar a lo largo de la cadena del polisiloxano, y k es un número entero de 15 a 50.000, que se puede obtener mediante el procedimiento de acuerdo con la presente invención.

La descripción se refiere adicionalmente a un procedimiento para fabricar un elastómero de siloxano hidrófilo, que comprende reticular un polisiloxano en presencia de un catalizador reticulador, así como a un elastómero de siloxano hidrófilo que se puede obtener mediante dicho procedimiento.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 presenta un ejemplo de síntesis de monómeros de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 2 presenta un ejemplo de polimerización de apertura de anillo de acuerdo con una realización de la presente invención.

La figura 3 presenta una disposición para medir la liberación de fármaco.

La figura 4 presenta algunos resultados de permeación de fármaco medidos con elastómeros de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al uso de tocoferol como cocatalizador en la polimerización de apertura de anillo de siloxanos cíclicos.

Como se mostrará más tarde en la parte experimental, usando tocoferol como cocatalizador en la polimerización de apertura de anillo de siloxanos cíclicos, disminuye la cantidad de catalizador necesaria para esta reacción. Además, la reticulación de los polímeros durante el almacenamiento disminuye considerablemente cuando se ha usado tocoferol como cocatalizador en la polimerización de apertura de anillo.

De acuerdo con una realización de la presente invención, dicho tocoferol se selecciona del grupo que consiste en D'L-alfa-tocoferol, RRR-alfa-tocoferol, acetato de D'L-alfa-tocoferol y acetato de RRR-alfa-tocoferol. Naturalmente, también se pueden usar mezclas de estos compuestos.

De acuerdo con otra realización el siloxano cíclico se selecciona del grupo que consiste en heptametil ciclotetrasiloxano y tetrametil ciclotetrasiloxano.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para fabricar polisiloxanos hidrófilos, en el que se hace reaccionar un siloxano cíclico que contiene hidrido con una molécula hidrófila que comprende un doble enlace carbono-carbono, que tiene la fórmula general (I) o (II)

(I) $H_2C=CH-(CHR)_n-O-(CHR^1CR^2R^3)_mR^4$

(II) $H_2C=CH-(CHR)_n-R^5$

en las que n es un número entero de 0 a 4, m es un número entero de 0 a 5, R, R^1, R^2, R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o un alquilo de C_1 a C_6, R^5 es un hidrocarburo cíclico saturado que contiene un grupo carbonilo, en presencia de un primer catalizador para obtener un monómero, y polimerizar dicho monómero en presencia de un segundo catalizador y tocoferol como cocatalizador.

Los detalles y realizaciones enumerados anteriormente se aplican también, realizando los cambios pertinentes, al procedimiento de acuerdo con la presente invención.

Por tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar polisiloxanos hidrófilos que proporciona polímeros de polidimetil siloxano que no muestran nada de reticulación no deseada durante la polimerización y el almacenamiento del polímero. Estos polímeros se pueden reticular para formar un elastómero más hidrófilo que los elastómeros de PDMS. Un elastómero de este tipo permite un control fácil y preciso de la velocidad de liberación del fármaco desde el sistema de administración de fármaco a base de polímero.

De acuerdo con una realización de la invención el monómero que contiene un resto hidrófilo se purifica antes de la polimerización. Esto permite la fabricación de un elastómero de silicona hidrófilo que no tiene, esencialmente, residuos de catalizador de la reacción de hidrosilación. Cuando se usa un catalizador de platino en esta primera etapa, el elastómero resultante preparado de acuerdo con esta realización no tiene, esencialmente, platino, con la condición de que no se use platino en la etapa de reticulación.

El monómero obtenido se puede purificar con cualquier procedimiento conocido, tal como por destilación a presión reducida. El objetivo de la purificación es la eliminación de material de partida insaturado sin reaccionar, productos alquilados formados a partir del mismo y, especialmente, la eliminación de los residuos del catalizador, tales como residuos de platino. Por el momento, la destilación es la manera más sencilla de eliminar totalmente el catalizador de platino de los elastómeros finales y, por tanto, es el procedimiento preferido en la presente invención.

De acuerdo con una realización el siloxano cíclico que contiene hidrido se selecciona del grupo que consiste en heptametil ciclotetrasiloxano y tetrametil ciclotetrasiloxano. También se pueden usar otros siloxanos cíclicos adicionales en la copolimerización, tales como octametil ciclotetrasiloxano.

De acuerdo con otra realización la molécula hidrófila se selecciona del grupo que consiste en éter alil etílico, éter alil metílico, éter alil propílico, éter alil butílico, éter alil pentílico, éter butil vinílico, éter propil vinílico, éter terc-pentil vinílico y acetato de alilo.

La temperatura de reacción en la reacción de hidrosilación puede variar desde temperatura ambiente hasta 250-300 °C, preferentemente es de 20 a 170 °C y más preferentemente de 50 a 170 °C, incluso más preferentemente de 50 a 95 °C. Puede ser necesario calentar la reacción hasta 100 °C o por encima, especialmente si se ha reducido la actividad del catalizador por la presencia de agua en la mezcla de reacción o preparando una suspensión espesa del catalizador en diluyente.

Son catalizadores adecuados, por ejemplo, catalizadores de hidrosililación a base de platino o a base de complejos de platino que se describen, por ejemplo, en los documentos US 3.220.972, US 3.715.334, US 3.775.452, US 3.814.730, US 4.421.903 y US 4.288.345. Algunos catalizadores adecuados son cloroplatinato, platino-acetilacetonato, complejo de platino divinildisiloxano, hexametildiplatino y complejos de haluros de platino con diferentes compuestos que tienen dobles enlaces, tales como etileno, propileno, vinilsiloxanos orgánicos o estireno. También se pueden usar otros catalizadores, tales como rutenio, rodio, paladio, osmio e iridio, así como sus complejos.

De acuerdo con una realización preferida el primer catalizador es un catalizador de platino. Dado que, preferentemente, el monómero se purifica antes de la polimerización, el polímero obtenido y adicionalmente el

elastómero obtenido no tienen platino, con la condición de que no se use platino en la etapa de reticulación.

La polimerización puede ser una homopolimerización o una copolimerización, en cuyo caso está presente un comonómero en la etapa de polimerización. El comonómero puede ser, por ejemplo, un comonómero de vinilo seleccionado del grupo que consiste en siloxanos de bajo peso molecular lineales y cíclicos que contienen vinilo, tal como el 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetrametil ciclotetrasiloxano. Así, el siloxano cíclico se puede copolimerizar con diferentes siloxanos cíclicos y/o siloxanos lineales.

Normalmente, la polimerización de apertura de anillo se cataliza por catalizadores ácidos o básicos. Son ejemplos de catalizadores básicos adecuados los hidróxidos de metales alcalinos y sus complejos con alcoholes, los alcóxidos de metales alcalinos, los silanolatos de metales alcalinos y diferentes haluros nítricos de fósforo. Son catalizadores preferidos los silanolatos de potasio y las bases de fosfaceno. Son ejemplos de catalizadores ácidos adecuados los ácidos fuertes, tales como ácido sulfúrico, ácido acético o ácido trifluorometano sulfónico, los ácidos de Lewis, tales como trifuoruro de boro o cloruro de aluminio, o las resinas de intercambio iónico fuertemente ácidas.

La polimerización se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente, sin disolvente o como una emulsión. En algunos casos, se puede usar un disolvente adecuado con el fin de regular la velocidad de la reacción y con el fin de alcanzar un grado de polimerización determinado. Si se usa un disolvente, algunos disolventes adecuados son hidrocarburos líquidos tales como hexano y heptano, siliconas tales como polidiorganosiloxanos, silanoles tales como trialquilsilanol y, en algunos casos, alcoholes, tales como alcoholes que comprenden de 1 a 8 átomos de carbono. En algunos casos, el agua presente en la reacción facilita el control de la reacción.

De acuerdo con otra realización más un bloqueador de extremos está presente en la etapa de polimerización. Dicho bloqueador de extremos se puede seleccionar del grupo que consiste en siloxanos de bajo peso molecular lineales, tales como 1,1,3,3-tetravinil dimetilsiloxano.

El bloqueador de extremos se puede usar para regular la masa molar del polímero o para introducir grupos funcionales en los extremos de la cadena polimérica.

De acuerdo con una realización de la invención dicho segundo catalizador se selecciona del grupo que consiste en bases de fosfaceno, silanolatos de amonio, silanolatos de potasio, silanolatos de sodio, silanolatos de litio y mezclas de los mismos.

Las bases de fosfaceno son catalizadores eficaces en reacciones de polimerización y la cantidad de catalizador usada puede ser bastante pequeña, por ejemplo, 1-2000 ppm basado en la cantidad de siloxano, preferentemente 2-1000 ppm y más preferentemente 2-500 ppm. En la práctica, la cantidad de catalizador también depende de la velocidad de reacción y la masa molar deseada del polímero. La cantidad de catalizador puede ser, por ejemplo, de 2 a 200 ppm.

Se puede usar cualquier base de fosfaceno adecuada como catalizador, especialmente las que se encuentran en forma líquida o que se pueden disolver en un líquido. Algunos ejemplos de bases de fosfaceno disponibles comercialmente son 1-terc-butil-4,4,4-tris(dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanilidenamino]-2Δ^5,4Δ^5-catenadi(fosfaceno), 1-terc-butil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2Δ^5,4Δ^5-catenadi(fosfaceno) y 1-terc-octil-4,4,4-tris(dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanilidenamino]-2Δ^5,4Δ^5-catenadi(fosfaceno).

El tiempo de reacción en la etapa de polimerización puede variar desde 30 minutos hasta varias horas, en función de la actividad del catalizador y del producto deseado. La temperatura de polimerización puede variar desde temperatura ambiente hasta 250 °C, preferentemente de 80 a 200 °C y más preferentemente de120 a 150 °C.

La reacción de polimerización se puede controlar tomando muestras a intervalos regulares y analizándolas con cualquier procedimiento conocido, tal como siguiendo la masa molar por cromatografía de permeación en gel. La reacción de polimerización se puede finalizar añadiendo un reactivo neutralizador adecuado que inactive el catalizador. Normalmente, las reacciones se realizan en atmósfera inerte, tal como de nitrógeno.

La presente descripción también se refiere a polisiloxanos hidrófilos que tienen la fórmula (III)

(III) $EB\text{-}[B_1\text{-}B_2\text{-}B_3]k\text{-}EB$

en la que

EB es un grupo bloqueador de extremos, B_1, B_2 y B_3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de -Si-O- que comprende un grupo hidrófilo y un grupo metilo, una cadena de -Si-O- que comprende dos grupos metilo y una cadena de -Si-O- que comprende un grupo vinilo y un grupo metilo,

dichos B_1, B_2 y B_3 se distribuyen al azar a lo largo de la cadena del polisiloxano, y k es un número entero de 15 a 50 000.

Este polisiloxano hidrófilo se puede obtener por el procedimiento de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con una realización, el grupo hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en propiletiléster, etilbutiléter, propilciclohexanona, propilmetiléter, dipropiléter, propilbutiléter, propilpentiléter, etilpropiletheréter, etil-terc-pentiléter y propilacetato.

De acuerdo con otra realización el grupo bloqueador de extremos se selecciona del grupo que consiste en siloxanos de bajo peso molecular lineales.

De acuerdo con una realización, el material polimérico se puede curar, es decir, se puede reticular con un catalizador reticulador. De acuerdo con una realización, el catalizador reticulador es un peróxido. Si no fuera necesario que el elastómero no tuviera platino, se puede usar un catalizador reticulador a base de platino. Los detalles y realizaciones enumerados anteriormente también se aplican a este polisiloxano hidrófilo.

La descripción se refiere adicionalmente a un procedimiento para fabricar un elastómero de siloxano hidrófilo, que comprende reticular un polisiloxano en presencia de un catalizador reticulador, así como a un elastómero de siloxano hidrófilo que se puede obtener mediante dicho procedimiento. De acuerdo con una realización, el catalizador reticulador puede ser, por ejemplo, un catalizador reticulador de peróxido o un catalizador reticulador de platino. Si se quiere un elastómero sin platino, se debería emplear, preferentemente, el reticulador de peróxido.

De acuerdo con otro aspecto más la presente descripción se refiere a un elastómero de siloxano hidrófilo que se puede obtener por el procedimiento descrito anteriormente.

Los detalles y realizaciones enumerados anteriormente se aplican también a este procedimiento y al elastómero.

Normalmente, el elastómero se fabrica por reticulación usando cualquier catalizador y/o iniciador conocido, tales como peróxidos, irradiación, hidrosililación o condensación. Por ejemplo, se pueden usar peróxidos orgánicos específicos o no específicos de vinilo, tales como di-terc-butilperóxido y 2,5-bis-(terc-butilperóxido)-2,5-dimetilhexano o benzoilperóxido, terc-butilperoxi-2-etilhexanoato y/o 2,4-diclorobenzoilperóxido. La cantidad de catalizador varía, por ejemplo, de 0,1 a 5 partes en peso por 100 partes de siloxano.

Como se usa aquí, elastómero a base de siloxano puede representar un elastómero formado por unidades de siloxano disustituidas, en las que los sustituyentes pueden ser alquilos inferiores sustituidos o no sustituidos, preferentemente grupos alquilo de C_1 a C_6 o fenilo. Una cantidad determinada de los sustituyentes unidos a los átomos de silicio son grupos oxialquilo sustituidos que están unidos a los átomos de silicio por un enlace silicio-carbono.

En este contexto, con alquilo de C_1 a C_6 se quiere decir metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, y todos sus isómeros.

En lo sucesivo, cuando se mencionan grupos oxialquilo sustituidos, se quiere decir los grupos oxialquilo sustituidos de este tipo que están unidos a los átomos de silicio por un enlace silicio-carbono.

De acuerdo con una realización la composición de elastómero puede estar formada por un solo polímero a base de siloxano reticulado. De acuerdo con otra realización, la composición de elastómero puede estar formada por dos elastómeros interpenetrantes. El primer elastómero puede comprender entonces grupos oxialquilo sustituidos como se describe anteriormente, y el segundo elastómero puede ser un elastómero a base de siloxano tal como un PDMS. El segundo elastómero puede comprender también grupos oxialquilo sustituidos como se describe anteriormente.

La composición de elastómero de acuerdo con la presente invención se puede usar como una membrana (o película) o matriz para regular la velocidad de liberación de un fármaco. Con fármaco se quiere decir cualquier tipo de ingrediente farmacéuticamente activo que se pueda administrar a mamíferos. Las membranas o películas se puede fabricar por cualquier procedimiento conocido, tal como por moldeo, extrusión, prensado, modelado, recubrimiento, pulverización o inmersión.

La velocidad de liberación de fármaco del elastómero se puede controlar por la cantidad de grupos oxialquilo sustituidos y/o por las propiedades del fármaco.

De acuerdo con otra realización más la composición de elastómero puede ser una mezcla que comprende un elastómero a base de siloxano (por ejemplo, PDMS) y al menos un polímero o copolímero de polisiloxano que comprende grupos oxialquilo sustituidos. Asimismo, el elastómero a base de siloxano puede comprender estos grupos oxialquilo sustituidos.

De acuerdo con una realización la composición de elastómero también comprende una carga, tal como sílice amorfa, con el fin de aumentar la resistencia de la película fabricada a partir de la composición de elastómero. Otras cargas posibles incluyen óxido de aluminio, óxido de titanio, mica, carbonato de calcio, diversas fibras y sulfato de bario. La cantidad de carga depende de la naturaleza y el uso del elastómero. Normalmente, las cargas de refuerzo, tales como sílice, se usan en una cantidad de 1 a 50, preferentemente de 15 a 40 partes en peso y las demás cargas en una cantidad de 1 a 200 partes en peso.

Parte experimental

Las polimerizaciones se llevaron a cabo en un baño de aceite en un recipiente de vidrio de fondo redondo de 100 ml con agitación mecánica y en atmósfera de nitrógeno. Se introdujeron en el recipiente el monómero y otros productos químicos de partida, tales como D'L-α-tocoferol (0,01 % en peso), comonómero de vinilo (p. ej., tetrametiltetravinilciclotetrasiloxano (MV_4), 0,01 % mol) o copolímero de vinilo y bloqueador de extremos (p. ej., tetrametil divinil disiloxano). Por medio del cambio de la estequiometría de unos productos químicos de partida con otros, se pudo variar el peso molecular del polímero y la densidad de reticulación del elastómero preparado. La temperatura de polimerización fue de 150 °C y el mezclado bastante enérgico (200-400 rpm). Cuando la temperatura de la solución de reacción alcanzó los 150 °C, se añadieron 50 ppm de catalizador 1-terc-butil-4,4,4-tris(dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanilidenamino] -2Δ^5,4Δ^5-catenadi(fosfaceno) con microjeringuilla a través del septo bajo la superficie de la solución. La polimerización de apertura de anillo comenzó inmediatamente y avanzó hasta el final rápido o de forma gradual durante aproximadamente 30 min. Cuando la polimerización hubo alcanzado el objetivo, se desactivó el catalizador mediante la adición de una cantidad equivalente de tris(trimetilsilil)fosfato. En la etapa temprana de la reacción la viscosidad de elevó rápidamente y, en algunos experimentos, la viscosidad comenzó a disminuir ligeramente durante la polimerización. Este fenómeno se atribuyó al aumento de la cantidad de moléculas cíclicas y moléculas lineales de bajo peso molecular a medida que avanzaba la polimerización hasta su equilibrio termodinámico.

Ejemplo 1

Productos químicos de partida

Sustituyente: Aliletiléter (Aldrich)

Siloxano de partida: Heptametilciclotetrasiloxano (Clariant)

Catalizador de la síntesis del monómero: Pt-diviniltetrametildisiloxano, 2,3 % en peso de Pt en xileno (ABCR)

Catalizador de la polimerización: Base de fosfaceno (1-terc-butil-4,4,4-tris(dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanilidenamino]-2Δ^5,4Δ^5-catenadi(fosfaceno) (Fluka Chimika)

Cocatalizador: D'L-α-tocoferol (Roche)

Comonómero de vinilo: 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetrametilciclotetrasiloxano, MV_4 (Gelest)

Bloqueador de extremos: Poli(dimetilsiloxano) terminado con vinilo, DMS-V21 (ABCR)

Desactivador del catalizador de la polimerización: tris(trimetilsilil)fosfato (Fluka Chimika)

Síntesis de monómeros

Se pesaron heptametilciclotetrasiloxano y aliletiléter en un recipiente de fondo redondo de vidrio de 50 ml equipado con un condensador de reflujo, la relación estequiométrica usada fue de 1,1:1 (viniol:SiH). Se dispuso el recipiente en un baño de aceite y se purgó nitrógeno a través del recipiente. Se calentó el baño de aceite hasta 65 °C y se añadió el catalizador (20 ppm de Pt) con una microjeringuilla a través del septo a la solución de reacción. Después de unos pocos minutos, se produjo una exotermia y el color del medio cambió de transparente a amarronado. La reacción se siguió con FT-IR por la desaparición de las absorciones de SiH (2100 cm^{-1}) y vinilo (1650 cm^{-1}). Se tomaron muestras regularmente cada hora y después de 2,5 horas la reacción había finalizado de acuerdo con la FTIR (desapareció el pico de vinilo a 1650 cm^{-1}).

El monómero preparado de este modo (1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-propiletiléter-ciclotetrasiloxano) se destiló a presión reducida (P < 10 mbar [$10x10^5$ mPa]). Se descubrió que la mayor parte del predestilado era heptametilciclotetrasiloxano sin reaccionar. También se llevó a cabo una destilación para eliminar el platino del monómero (destilado). Se analizó la pureza del monómero con cromatografía de gases (Agilent Technologies sistema de CG 6890 N network, detector FID) y se descubrió que era puro al 95 % (% de área).

Polimerización de 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-propiletiléter-ciclotetrasiloxano

La polimerización de apertura de anillo se llevó a cabo en un recipiente de fondo redondo de vidrio de 100 ml con agitación superior, en atmósfera de nitrógeno. La temperatura de la polimerización se fijó a 150 °C. Se cargó el recipiente con 25 g de monómero (98,69 % en peso), 0,01 % en peso de D'L-α-tocoferol, 0,10 % en peso de MV_4 y 1,20 % en peso de bloqueador de extremos. Cuando el medio de reacción hubo alcanzado la temperatura objetivo, se añadió el catalizador de fosfaceno (50 ppm) a través del septo. La polimerización se inició lentamente, hasta que 10 minutos después se produjo un aumento considerable en la viscosidad. Se continuó la polimerización con un mezclado más lento durante 30 min, tras el cual se desactivó el catalizador con una cantidad equivalente de tris(trimetilsilil)fosfato.

Después, se extrajeron los componentes volátiles del polímero en un evaporador de película agitada de trayectoria

corta (P < 1 mbar [1x10^5 mPa], T = 90 °C). Esto se llevó a cabo para eliminar el monómero sin reaccionar y las moléculas cíclicas y lineales de bajo peso molecular del polímero.

Ejemplo 2

Productos químicos de partida

Sustituyente: n-Butilviniléter (BASF)

Siloxano de partida: Heptametilciclotetrasiloxano (Clariant)

Catalizador de la síntesis del monómero: Pt-diviniltetrametilidisiloxano, 2,3 % en peso de Pt en xileno (ABCR)

Catalizador de la polimerización: Base de fosfaceno (1-terc-butil-4,4,4-tris(dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanilidenamino]-2Δ^5,4Δ^5-catenadi(fosfaceno) (Fluka Chimika)

Comonómero de vinilo: 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetrametilciclotetrasiloxano, MV_4 (Gelest)

Bloqueador de extremos: 1,1,3,3-tetravinildimetildisiloxano (ABCR)

Desactivador del catalizador de la polimerización: tris(trimetilsilil)fosfato (Fluka Chimika)

Síntesis de monómeros

Para la síntesis de monómeros se usaron las mismas etapas que en el ejemplo 1. El sustituyente (n-butilviniléter) usado hizo que la reacción avanzara mucho más rápido (tiempo total 0,5 h) y se completara. No se observaron Si-H adicionales de acuerdo con la FTIR (a 2050 cm^{-1}). El producto 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-etilbutiléter-ciclotetrasiloxano se purificó por destilación.

Polimerización de 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-etilbutiléter-ciclotetrasiloxano

Para la síntesis del polímero se usaron las mismas etapas que en el ejemplo 1. Los productos químicos de partida cargados fueron 25 g de 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-etilbutiléter-ciclotetrasiloxano (99,4 % en peso), 0,10 % en peso de comonómero de vinilo (MV_4) y 0,80 % en peso de bloqueador de extremos. Para comenzar la polimerización, la cantidad de catalizador necesaria fue de 100 ppm que se cargaron en dos etapas a través del septo durante un periodo de 30 minutos. La polimerización dio lugar a un polímero de peso molecular más bajo en comparación con el ejemplo 1.

Ejemplo 3

Productos químicos de partida

Sustituyente: n-Butilviniléter (BASF)

Siloxano de partida: Heptametilciclotetrasiloxano (Clariant)

Catalizador de la síntesis del monómero: Pt-diviniltetrametildisiloxano, 2,3 % en peso de Pt en xileno (ABCR)

Catalizador de la polimerización: Base de fosfaceno (1-terc-butil-4,4,4-tris(dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanilidenamino]-2Δ^5,4Δ^5-catenadi(fosfaceno) (Fluka Chimika)

Cocatalizador: D'L-α-tocoferol (Roche)

Comonómero de vinilo: 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetrametilciclotetrasiloxano, MV_4 (Gelest)

Bloqueador de extremos: 1,1,3,3-tetravinildimetilsiloxano, (ABCR)

Desactivador del catalizador de la polimerización: tris(trimetilsilil)fosfato (Fluka Chimika)

Síntesis de monómeros

Para la síntesis de monómeros se usaron las mismas etapas que en el ejemplo 1. Esta vez, con un sustituyente distinto (n-Butilviniléter) la reacción fue mucho más rápida y se completó después de 0,5 h. No quedaron grupos Si-H de acuerdo con la FT-IR.

Polimerización de 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-etilbutiléter-ciclotetrasiloxano

Para la polimerización se usaron las mismas etapas que en el ejemplo 1. La polimerización comenzó más rápido (de acuerdo con la viscosidad) y fue más completa que en los ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 4

Productos químicos de partida

Sustituyente: 2-Alilciclohexanona (Aldrich)

Siloxano de partida: Heptametilciclotetrasiloxano (Clariant)

Catalizador de la síntesis del monómero: Pt-diviniltetrametildisiloxano, 2,3 % en peso de Pt en xileno (ABCR)

Catalizador de la polimerización: Base de fosfaceno (1-terc-butil-4,4,4-tris(dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanilidenamino]-2Δ^5,4Δ^5-catenadi(fosfaceno) (Fluka Chimika)

Cocatalizador: D'L-α-tocoferol (Roche)

Comonómero de vinilo: 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetrametilciclotetrasiloxano, MV_4 (Gelest)

Síntesis de monómeros

Para la síntesis de monómeros se usaron las mismas etapas que en el ejemplo 1. La reacción de hidrosilación se produjo gradualmente durante 2 horas (de acuerdo con con la FTIR), el color cambió simultáneamente a amarillento. El producto 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-propilciclohexanona-ciclotetrasiloxano se purificó por destilación.

Polimerización de 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-propilciclohexanona-ciclotetrasiloxano

Para la polimerización se usaron las mismas etapas que en el ejemplo 1. La polimerización no comenzó hasta que la cantidad de catalizador, que se añadió gradualmente, fue de 600 ppm. La polimerización avanzó más lentamente que en los ejemplos 1 a 3.

Ejemplo 5

Productos químicos de partida

Sustituyente: n-Butilviniléter (BASF)

Siloxano de partida: Heptametilciclotetrasiloxano (Clariant)

Catalizador de la síntesis del monómero: Pt-diviniltetrametildisiloxano, 2,3 % en peso de Pt en xileno (ABCR)

Catalizador de la polimerización: Base de fosfaceno (1-terc-butil-4,4,4-tris(dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanilidenamino]-2Δ^5,4Δ^5-catenadi(fosfaceno) (Fluka Chimika)

Cocatalizador: D'L-α-tocoferol (DSM)

Comonómero de vinilo: 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetrametilciclotetrasiloxano, MV_4 (Gelest)

Bloqueador de extremos: 1,1,3,3-tetravinildimetilsiloxano, (ABCR)

Desactivador del catalizador de la polimerización: tris(trimetilsilil)fosfato (Fluka Chimika)

Síntesis de monómeros

Para la síntesis de monómeros se usaron las mismas etapas que en el ejemplo 1. El tiempo de reacción fue más rápido que en los ejemplos 1 y 2, esto es, de aproximadamente 10 minutos. Al final de la reacción, el medio no contenía ningún grupo SiH de acuerdo con la FTIR. El producto 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-etilbutiléter-ciclotetrasiloxano se purificó por destilación.

Polimerización de 1,1,3,3,5,5,7-heptametil-7-etilbutiléter-ciclotetrasiloxano

Para la polimerización se usaron las mismas etapas que en el ejemplo 1. La reacción de polimerización fue exitosa.

Ejemplo 6

Productos químicos de partida

Sustituyente: Aliletiléter (Aldrich)

Siloxano de partida: Heptametilciclotetrasiloxano (Clariant)

Catalizador de la síntesis del monómero: Pt-diviniltetrametildisiloxano, 2,3 % en peso de Pt en xileno (ABCR)

Catalizador de la polimerización: Base de fosfaceno (1-terc-butil-4,4,4-tris(dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-

fosforanilidenamino]-2Δ^5,4Δ^5-catenadi(fosfaceno) (Fluka Chimika)

Cocatalizador: D'L-α-tocoferol (Roche)

Comonómero de vinilo: 1,3,5-trivinil-1,3,5-trimetilciclotetrasiloxano, MV_3 (Gelest)

Bloqueador de extremos: Poli(dimetilsiloxano) terminado con vinilo, DMS-V21 (ABCR)

Desactivador del catalizador de la polimerización: tris(trimetilsilil)fosfato (Fluka Chimika)

Sílice ahumada de refuerzo: Aerosil R106 (Degussa)

Agente de curado: tercbutilperoxi-2-etilehexanoato TBPEH, (Interchim Austria)

Síntesis de monómeros

Se cargaron el aliletiléter y el heptametilciclotetrasiloxano en un recipiente de vidrio de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo. La estequiometría vinilo/SiH fue de 1,1:1. Se dispuso el recipiente en un baño de aceite y se llevó a cabo la reacción en atmósfera de nitrógeno. Se calentó el baño de aceite hasta los 65 °C y se añadió el catalizador (20 ppm de Pt) a través del septo. Después de unos pocos minutos, se observó una exotermia y, simultáneamente, el color del medio de reacción cambió de transparente a amarronado. La reacción se siguió con FT-IR por la desaparición de las absorciones de SiH (2100 cm^{-1}) y vinilo (1650 cm^{-1}). Se tomaron muestras regularmente cada hora y después de 2,5 horas la reacción había finalizado de acuerdo con la FTIR (había desaparecido el pico de vinilo a 1650 cm^{-1}). El monómero preparado de este modo (1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-propiletiléter-ciclotetrasiloxano) se destiló a presión reducida (p < 10 mbar [$10x10^5$ mPa]). Se descubrió que la mayor parte del predestilado era heptametilciclotetrasiloxano sin reaccionar. También se llevó a cabo una destilación para eliminar el platino del monómero (destilado). Se analizó la pureza del monómero con CG y se descubrió que era puro al 95 % (% de área).

Polimerización de 1,1,3,3,5,5,7-heptametil-7-propiletiléter-ciclotetrasiloxano

La polimerización de apertura de anillo se llevó a cabo en un recipiente de fondo redondo de vidrio de 100 ml con agitación superior, en atmósfera de nitrógeno. La temperatura de la polimerización se fijó a 150 °C. Se cargó el recipiente con 25 g de monómero (98,09 % en peso), 0,01 % en peso de D'L-α-tocoferol, 0,70 % en peso de MV_3 y 1,20 % en peso de bloqueador de extremos. Cuando el medio de reacción hubo alcanzado la temperatura objetivo, se añadió el catalizador de fosfaceno (50 ppm) a través del septo. La polimerización se inició lentamente, hasta que 10 minutos después se produjo un aumento considerable en la viscosidad. Se continuó la polimerización con un mezclado más lento durante 30 min, tras el cual se desactivó el catalizador con una cantidad equivalente de tris(trimetilsilil)fosfato.

Después, se extrajeron los componentes volátiles del polímero en un evaporador de película agitada de trayectoria corta (P < 1 mbar [$1x10^5$ mPa], T = 90 °C). Esto se llevó a cabo para eliminar el monómero sin reaccionar y las moléculas cíclicas y moléculas lineales de bajo peso molecular del polímero.

Preparación del elastómero

El polímero extraído se combinó, en un molino de amasado, con un 25 % en peso de sílice ahumada y un 1,5 % en peso de TBPEH-peróxido. Cuando las base del molino fue homogénea, se usó para preparar láminas de diferentes grosores en una prensa caliente (120 °C) entre películas antiadherentes. Posteriormente, estas láminas se post-curaron en un horno a vacío (100 °C, P < 10 mbar [$1x10^5$ mPa], 1 h) para eliminar los productos de descomposición de peróxido.

Ejemplos 7-16

En estos ejemplos, se prepararon diferentes monómeros polimerizables modificados hidrófilamente. Estos monómeros se copolimerizaron después con comonómeros con funcionalidad de vinilo. Después, los polímeros preparados se mezclaron con sílice y se curaron usando un peróxido específico de vinilo, y se probó su uso en aplicaciones médicas para la liberación de fármacos.

Preparación de monómeros

Los monómeros usados se sintetizaron por hidrosilación de heptametil ciclotetrasiloxano (HMCTS, Clariant) y moléculas hidrófilas que contenían dobles enlaces seleccionadas. Los grupos hidrófilos eran, en su mayoría, estructuras de tipo éter con un doble enlace terminal. Como catalizador para la hidrosilación se usó complejo de platino-divinil tetrametil disiloxano (Pt-DVTMDS, ABCR), en algunas ocasiones también se probaron catalizadores de paladio y platino sólido. La proporción molar de viniol/Si-H más frecuente fue de 1,1:1. En primer lugar, se llevaron a cabo reacciones en viales de 8 ml, simplemente calentando la mezcla de reacción con agitación en baño de aceite. Si este experimento a pequeña escala había sido exitoso, la siguiente etapa fue aumentar la escala de la reacción y producir material suficiente para destilarlo y polimerizarlo. La temperatura más frecuente fue de aproximadamente

65 °C y la cantidad de catalizador usada fue de 20 ppm.

A continuación, se mencionan algunos componentes con sus nombres abreviados. Por ejemplo,

HMCTS representa heptametil ciclotetrasiloxano,

Pt-DVTMDS representa complejo de platino-divinil tetrametil disiloxano,

MV_4 representa 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetrametil ciclotetrasiloxano,

MV_3 representa 1,3,5-trivinil-1,3,5-trimetil ciclotrisiloxano,

D4gAME representa 1,1,3,3,5,5,7-heptametil-7-propilmetiléter ciclotetrasiloxano,

D4gAEE representa 1,1,3,3,5,5,7-heptametil-7-propiletiléter ciclotetrasiloxano,

D4gBVE representa 1,1,3,3,5,5,7-heptametil-7-etilbutiléter ciclotetrasiloxano

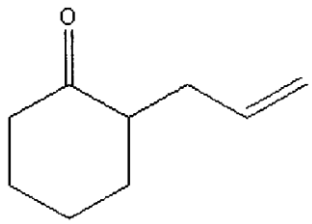
D4gACHN representa 1,1,3,3,55,7-heptametil-7-propilciclohexanona ciclotetrasiloxano,

DMS-V21 representa polidimetilsiloxano terminado con vinilo y

TBPEH representa terc-butilperoxi-2-etilhexanoato.

En estos ejemplos, se probaron cuatro derivados diferentes para la síntesis de monómeros. Sus estructuras, nombres, abreviaturas y productores, se presentan en la tabla 1.

Tabla 1

	Alil etil éter	AEE	Aldrich
	Alil metil éter	AME	ABCR
	2-Alil ciclohexanona	ACHN	Aldrich
	n-Butil vinil éter	BVE	BASF

Dado que la hidrosilación se produce más fácilmente en dobles enlaces terminales, todas las moléculas probadas tenían uno. La figura 1 presenta un esquema de reacción de síntesis de monómeros D_4gAME a partir de heptametil ciclotetrasiloxano y alil metil éter mediante hidrosilación como ejemplo de síntesis de monómeros.

Las reacciones de hidrosilación se siguieron por FT-IR (Nicolet 760). Se observó que la reacción estaba lista cuando desaparecieron la absorción IR fuerte de Si-H a 2100 cm^{-1} o la absorción de C=C a 1650 cm^{-1}. En la mayoría de los casos, el tiempo de reacción fue de aproximadamente tres horas y todavía quedaba algo de muestra sin reaccionar, aunque el butil vinil éter se hidrosiló completamente en menos de media hora, no dejando ningún grupo Si-H sobrante en la mezcla de reacción.

Tabla 2

Derivado	Catalizador	Temperatura	Tiempo de reacción	Comentarios
AME	Pt-DVTMDS	55-60 °C.	2-3 h	avanzó bien
AEE	Pt-DVTMDS	65 °C	2,5 h	avanzó bien
BVE	Pt-DVTMDS	65 °C	15 min	avanzó bien
ACHN	Pt-DVTMDS	70 °C	2,5 h	avanzó bien

La síntesis de monómeros se llevó a cabo con éxito con alil metil éter, alil etil éter, n-butil vinil éter y alil ciclohexanona. Todos ellos reaccionaron bien a 65 °C con 20 ppm de catalizador de Pt-DVTMDS. Los tiempos de reacción variaron bastante, como se puede ver en la tabla 2. Las reacciones a mayor escala (100 g) se llevaron a cabo en matraces de fondo redondo de 250 ml con condensador de reflujo y entrada de nitrógeno unida. Se tuvo que añadir el catalizador con cuidado a la mezcla de reacción, debido a la considerable exotermia durante las primeras etapas de hidrosilación.

Purificación de monómeros

Antes de la polimerización, hubo que destilar los monómeros para conseguir una pureza de al menos el 95 % (determinada como % de área a partir de los picos de la cromatografía de gases). La destilación se realizó usando un equipo de microdestilación, un baño de aceite y una bomba de vacío. Se redujo la presión a menos de 10 mbar ($10x10^5$ mPa) y, la mayor parte de las veces, se tuvo que elevar la temperatura del baño de aceite hasta aproximadamente 110 °C hasta que se destiló el producto principal. Después de la destilación, se revisó la pureza del monómero recogido con CM-EM y se secó con tamices moleculares de 4 Å añadiendo aproximadamente el 20 % en volumen de tamices moleculares a los recipientes de monómero.

Polimerización

Los experimentos de polimerización comenzaron en viales de 8 ml con aproximadamente 2 g de monómero seco y 50 ppm de catalizador. Se probaron diferentes monómeros y condiciones de reacción. La reacción fue una polimerización aniónica de apertura de anillo, donde se podrían usar como catalizadores tanto silanolato potásico como de base de fosfaceno. La figura 2 muestra un esquema simplificado de la polimerización aniónica de apertura de anillo de D_4AEE. Tras los resultados exitosos a esta escala pequeña, se prepararon lotes más grandes de 10-50 g en viales de 30 ml y en matraces de tres bocas de 100 ml con reactivos, como bloqueadores de extremos, comonómeros de vinilo y aditivos como D'L-α-tocoferol.

En la tabla 3 se presentan todos los reactivos probados y su propósito en la polimerización. Solamente se usó uno de cada tipo en un experimento.

Tabla 3

Sustancia	Propósito	Cantidad usada
1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetrametil ciclotetrasiloxano (MV_4, SOY)	comonómero que contiene vinilo	0,10 % en peso
1,3,5-trivinil-1,3,5-trimetil ciclotrisiloxano (MV_3, Gelest)	comonómero que contiene vinilo	0,70 % en peso
Copolímero de vinilmetilsiloxano-dimetilsiloxano, (Gelest)	copolímero que contiene vinilo	10 % en peso
1,1,3,3-tetravinil dimetilsiloxano, (ABCR)	bloqueador de extremos	0,80 % en peso
Polidimetil siloxano terminado con vinilo, DMS-V21 (ABCR)	bloqueador de extremos	1,20 % en peso
D'L-α-tocoferol (Roche)	aditivo	0,01 % en peso

Silanolato de potasio (SOY)	catalizador	50 ppm
Base de fosfaceno (Fluka Chimika)	catalizador	50 ppm

La polimerizaciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno y con agitación enérgica. La temperatura se fijó a 150 °C. Los tiempos de polimerización variaron desde media hora hasta dos horas, en función del monómero y la temperatura. La mayoría de las reacciones fueron bastante rápidas, pero se continuó con la agitación y la calefacción durante media hora una vez se había producido la polimerización para conseguir el mejor rendimiento y grado de polimerización posible. Al final, se desactivó la reacción con tris(trimetilsilil)fosfato (Fluka Chimika).

Se añadió al medio de reacción un comonómero de vinilo, tal como 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetrametil ciclotetrasiloxano (MV_4). Asimismo, se probaron otra sustancias que contenían vinilo (véase la tabla 3). Se consiguieron buenos polímeros usando copolímero de vinilmetilsiloxano-dimetilsiloxano, pero cuando se almacenaron estos polímeros, se produjo algo de reticulación tras unos pocos días. Una buena solución a este problema fue la adición de D'L-α-tocoferol (vitamina E), que es un antioxidante y estabilizante. Evitó la reticulación no deseada y también tuvo un efecto cocatalizador sobre la polimerización; se necesitó menos catalizador para iniciar la polimerización de apertura de anillo. En la tabla 4 se presentan unos pocos experimentos de polimerización de apertura de anillo con D_4gBVE, donde se puede observar fácilmente la diferencia de los experimentos realizados con y sin D'L-α-tocoferol.

Tabla 4

Ejemplo	**D'L-α-tocoferol**	**Temperatura**	**Cantidad de catalizador necesaria**	**Compuesto de vinilo**	**Formación de gel**
7	no	150 °C	100 ppm	no	no
8	no	150 °C	150 ppm	sí (copolímero)	sí
9	no	150 °C	150 ppm	sí (MV_3)	no
10	no	150 °C	250 ppm	sí (MV_4)	sí
11	no	150 °C	300 ppm	sí (MV_4)	no
12	sí	150 °C	50 ppm	sí (copolímero)	no
13	sí	150 °C	50 ppm	sí (MV_3)	no
14	sí	150 °C	50 ppm	sí (MV_4)	no
15	sí	150 °C	50 ppm	sí (MV_4)	no
16	sí	150 °C	50 ppm	sí (MV_4)	no

En la tabla 5 se encuentra un resumen de los experimentos de polimerización realizados para todos los monómeros derivatizados.

Tabla 5

Monómero	**Catalizador**	**Cantidad de catalizador**	**Temperatura**	**Compuestos aditivos probados**	**Intervalo de Pm (masas promedio en peso)**
D_4gAEE	silanolato de potasio	50-500 ppm	100-150 °C	D'L-α-tocoferol	50000-140000 g/mol
D_4gAEE	base de fosfaceno	50-200 ppm	120-150 °C	D'L-α-tocoferol, MV_3, MV_4, copolímero de vinilo, bloqueadores de extremos	120000-190000 g/mol

D_4gBVE	base de fosfaceno	50-200 ppm	100-150 °C	D'L-α-tocoferol, MV_3, MV_4, copolímero de vinilo, bloqueadores de extremos	120000-200000 g/mol
D_4gACHN	base de fosfaceno	50-600 ppm	110-150 °C	D'L-α-tocoferol, MV_4, trietilamina	aproximadamente 50000 g/mol

Eliminación de compuestos de bajo peso molecular

Antes del procesamiento adicional, hubo que eliminar compuestos de bajo peso molecular del polímero. Si se dejaran estos compuestos, el elastómero resultante tendría una resistencia a la tracción peor y una cantidad demasiado grande de material extraíble. Las sustancias de bajo peso molecular se evaporaron del polímero usando equipos de microdestilación y una bomba de vacío a pequeña escala. Esta no era la forma más eficaz de eliminar los compuestos volátiles, por lo que algunas muestras de polímeros se combinaron para poder crear un volumen lo suficientemente grande como para usar un dispositivo de destilación de trayectoria corta (VTA, unidad de destilación de trayectoria corta VKL 70-4-SKR-T). La unidad de destilación de trayectoria corta se equipó con una bomba de vacío y difusión y un sistema de circulación de aceite (Huber, Unistat 385w Circulation Thermolat).

A pequeña escala, cuando se usó el aparato de microdestilación, la temperatura se elevó hasta 120 °C y la presión fue de menos de 2 mbar ($2x10^5$ mPa). A mayor escala, cuando se usó el equipo de destilación de trayectoria corta, la temperatura fue de 90 °C y la presión de aproximadamente 0,2 mbar ($0,2x10^5$ mPa).

Preparación del elastómero

Después de la extracción, el polímero se combinó, en una mezcladora pequeña de laboratorio, con un 25 % en peso de sílice seca (Aerosil R 106) y un 1,5 % en peso de terc-butilperoxi-2-etilhexanoato (TBPEH). La sílice se añadió gradualmente en cantidades de medio gramo y la base se mezcló durante 15 minutos para conseguir un material homogéneo.

Se prepararon membranas de muestra para pruebas de permeabilidad usando una prensa térmica de laboratorio (Enerpac) con un molde espaciador redondo de 0,4 mm de grosor. El material se prensó entre papeles antiadherentes y placas metálicas con una presión de aceite de 100 bar ($100x10^5$ Pa) a 120 °C durante seis minutos.

Se prepararon planchas para pruebas mecánicas de forma similar a la muestras de permeabilidad, pero se usó un espaciador diferente, de 2 mm de grosor y forma rectangular (6,1 cm x 8,2 cm).

Posteriormente, las películas de elastómero se post-curaron a 100 °C y a una presión de 10 mbar ($10x10^5$ mPa) durante una hora. En especial, las películas de poli(D_4gAEE) de 2 mm de grosor adquirieron un ligero color amarillento durante el post-curado.

Caracterización

Análisis de monómeros con CG-EM

Se usó un equipo de cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) (Agilent Technologies) para caracterizar los monómeros sintetizados. Se diluyeron las muestras en n-hexano (aproximadamente 0,1 mg/ml) y se tomaron dos inyecciones de cada muestra. Se calcularon los rendimientos y la pureza como % de área de los picos de CG y se identificaron las impurezas y los productos secundarios principales a partir de los espectros de EM, en caso necesario. La mayor impureza en todos los experimentos fue el material de partida, heptametil ciclotetrasiloxano.

Análisis de polímeros con CPG

Se determinaron las masas molares promedio en número y en masa y la polidispersidad de los polímeros sintetizados usando cromatografía de permeación en gel (CPG). El equipo de CPG usado consistía en bomba (Waters 515), inyector (Waters 717Plus), detector RI (Waters 2414) y horno de columna (Perkin-Elmer horno de columna modelo 101 LC). El análisis se llevó a cabo con cinco columnas y patrones de poliestireno. Se determinaron masas molares en un intervalo de 162 - 1000000 g/mol.

Se prepararon muestras diluyendo polímero en tolueno (J.T.Baker). También se usó tolueno como solución de vehículo. El caudal se fijó a 0,3 ml/min. Se hizo pasar tolueno a través del equipo la noche antes de realizar las medidas para estabilizar el caudal y para enjuagar las columnas y el inyector.

Análisis de permeabilidad a fármacos

Se llevaron a cabo medidas de permeabilidad a fármacos usando células de difusión de lado a lado presentadas esquemáticamente en la figura 3. El sistema consistía en dos cámaras de vidrio similares, la celda dadora 1 y la celda

receptora 2, rodeadas por camisas de agua 3 y equipadas con agitadores magnéticos 4. La celda dadora 1 tenía una concentración saturada de estradiol en una solución de ciclodextrina al 1 % (número de referencia 6). El estradiol difundió a través de la membrana de elastómero 5 fijada entre las celdas hacia la celda receptora 2 que contenía una solución (ciclodextrina al 1 %). Los grosores de membrana usados fueron 0,2 y 0,4 mm, cada membrana se midió con precisión.

El tiempo de prueba fue de cinco días, y cada día se tomaron dos muestras de 2,8 µl de la solución de la celda receptora a través del puerto de muestreo 7. Tras la toma de muestras, la cantidad de solución tomada se reemplazó con ciclodextrina pura a 37 °C. La temperatura se mantuvo estable a 37 °C con baño de agua (Lauda) para simular las condiciones del cuerpo humano.

Se analizó el estradiol de las muestras de solución tomadas por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). A partir de los resultados de concentración de HPLC, se calcularon las permeaciones representando gráficamente las concentraciones medidas frente al tiempo y encontrando la pendiente de los puntos representados de tendencia lineal.

Resistencia a la tracción y elongación

Se troquelaron muestras para medidas de resistencia a la tracción a partir de piezas de elastómero prensadas con un grosor deseado (2 mm). Las muestras de prueba eran especímenes de tipo 2 ISO 37. La resistencia a la tracción se midió usando un aparato Monsanto T2000 con una celda de 100 N o 1 kN. Se unió un extensiómetro alto (longitud Gauge de 20 mm) al equipo para poder medir la elongación. La velocidad de extensión fue de 500 mm/min. Antes del análisis, las muestras se mantuvieron a temperatura ambiente y humedad constantes durante 24 horas (23 °C, 50 %).

Material extraíble

Se determinó la cantidad de material extraíble con hexano del elastómero pesando 0,3 g de elastómero en un vial de 30 ml y añadiendo 20 ml de n-hexano. Se llevaron a cabo tres medidas paralelas. Se agitaron las muestras durante 24 horas a temperatura ambiente y al día siguiente se decantó la solución de hexano. Se enjuagaron las muestras sólidas con hexano limpio una vez más y se secaron en un horno a vacío a 40 °C y a una presión inferior a 10 mbar ($10x10^5$ mPa) durante una hora. Después del secado, las muestras se estabilizaron a temperatura ambiente durante otra hora más y después se pesaron. Los extraíbles se calcularon como porcentaje de diferencia de masa entre muestras antes y después del tratamiento.

Además, las extracciones se analizaron con CPG y CG (Agilent Technologies sistema de CG 6890 N Network, detector FID) para poder evaluar la cantidad de compuestos cíclicos comunes (D_4-D_6) en la solución extraída y posibles fragmentos más grandes de especies extraídas.

Resultados

Síntesis y polímeros

De los cuatro candidatos monómeros derivatizados probados, finalmente se procesaron dos a través de la ruta de síntesis completa desde el monómero al elastómero.

La síntesis de polímero se llevó a cabo con éxito con D_4gAEE y D_4gBVE. Las masas molares fueron, en su mayoría, del orden de 140000 g/mol.

Permeabilidad a fármacos

La permeación objetivo era diez veces la del elastómero de referencia, un PDMS no modificado. En la figura 4 se representan gráficamente resultados de las medidas de permeación de estradiol para membranas de elastómero de poli(D_4gAEE), poli(D_4gBVE) y PDMS de referencia. En las abscisas se muestra el tiempo en horas y en las ordenadas se muestra la cantidad de estradiol liberado en µg. Los cuadrados representan poli(D_4gAEE), los triángulos representan poli(D_4gBVE) y los rombos el elastómero de PDMS de referencia.

Resistencia a la tracción y elongación

En la tabla 6 se presentan resultados de resistencia a la tracción y medidas de elongación. En primer lugar se midieron muestras sin post-curado y con una celda de 1 kN, mientras que otro juego de muestras se analizó después del post-curado y con una celda de 100 N. Los polímeros usados para las muestras post-curadas se extrajeron con una unidad de destilación de trayectoria corta más eficaz.

Tabla 6

Polímero	**post-curado**	**Tensión/MPa**	**Elongación**
Polu(D_4gAEE)	no	2,8	190 %

Poli(D_4gBVE)	no	2,3	158 %
Poli(D_4gAEE)	sí	2,6	127 %
Poli(D_4gBVE)	sí	3,2	132 %

Material extraíble

Se midieron los compuestos extraíbles tanto con como sin post-curado. Los resultados se presentan en la tabla 7. Los polímeros usados para las muestras post-curadas se extrajeron con una unidad de destilación de trayectoria corta más eficaz.

Tabla 7

Polímero	**post-curado**	**material extraído, % en peso**
Poli(D_4gAEE)	no	15,70 %
Poli(D_4gBVE)	no	14,30 %
Poli(D_4gAEE)	sí	11,50 %
Poli(D_4gBVE)	sí	6,90 %

REIVINDICACIONES

1. Uso de tocoferol como cocatalizador en la polimerización de apertura de anillo de siloxanos cíclicos.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque dicho tocoferol se selecciona del grupo que consiste en D'L-α-tocoferol, RRR-α-tocoferol, acetato de D'L-α-tocoferol y acetato de RRR-α-tocoferol.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque el siloxano cíclico se selecciona del grupo que consiste en heptametil ciclotetrasiloxano y tetrametil ciclotetrasiloxano.

4. Un procedimiento para fabricar polímeros de polisiloxanos hidrófilos, en el que se hace reaccionar un siloxano cíclico que contiene hidrido con una molécula hidrófila que comprende un doble enlace carbono-carbono, que tiene la fórmula general (I) o (II)

(I) $H_2C=CH-(CHR)_n-O-(CHR^1CR^2R^3)_mR^4$

(II) $H_2C=CH-(CHR)_n-R^5$

en las que n es un número entero de 0 a 4, m es un número entero de 0 a 5, R, R^1, R^2, R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o un alquilo de C_1 a C_6, R^5 es un hidrocarburo cíclico saturado que contiene un grupo carbonilo, en presencia de un primer catalizador para obtener un monómero, y polimerizar dicho monómero en presencia de un segundo catalizador y tocoferol como cocatalizador.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** porque el siloxano cíclico se selecciona del grupo que consiste en heptametil ciclotetrasiloxano y tetrametil ciclotetrasiloxano.

6. Un polisiloxano hidrófilo que se puede obtener mediante el procedimiento de la reivindicación 4.

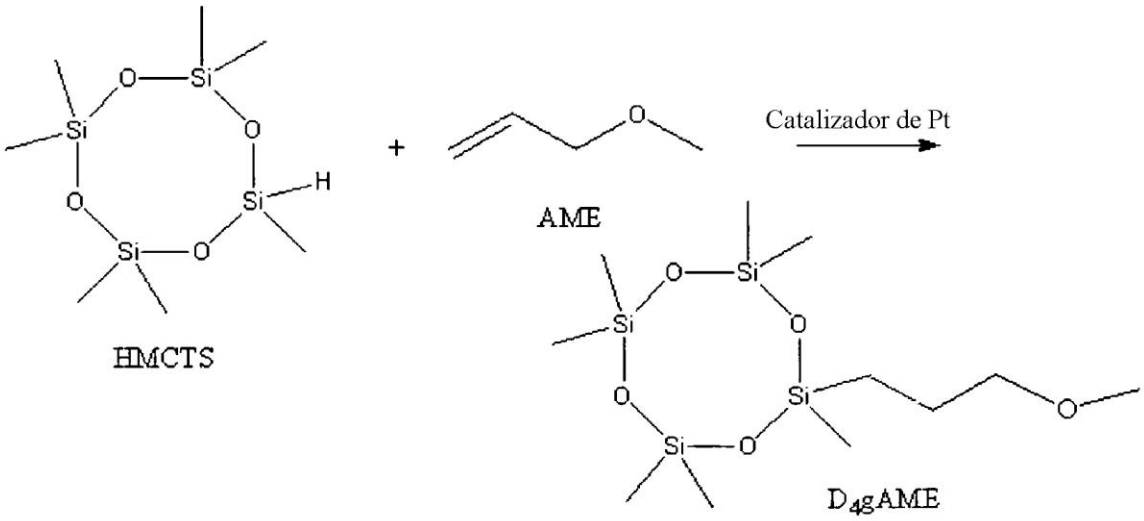


Fig. 1

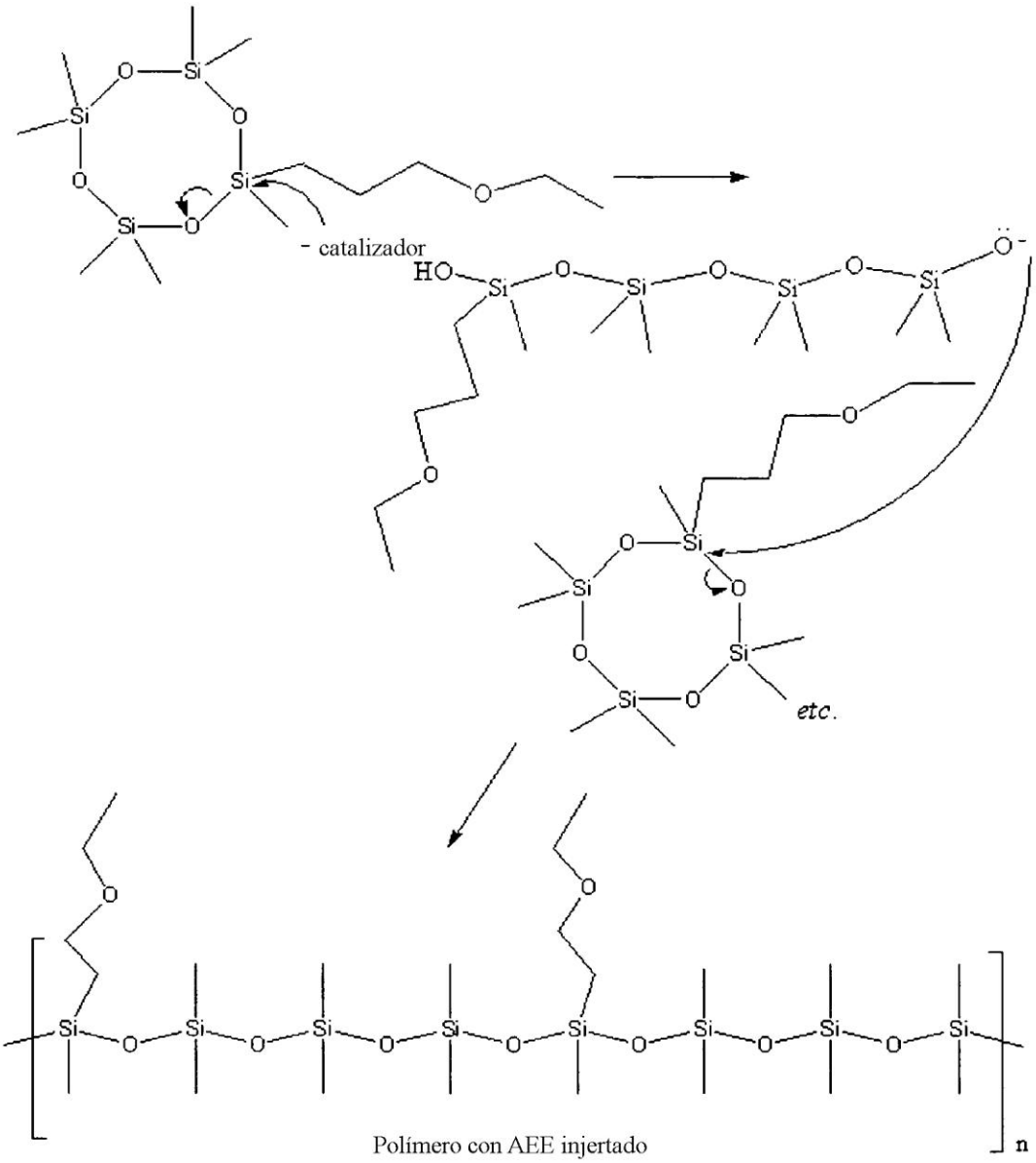


Fig. 2

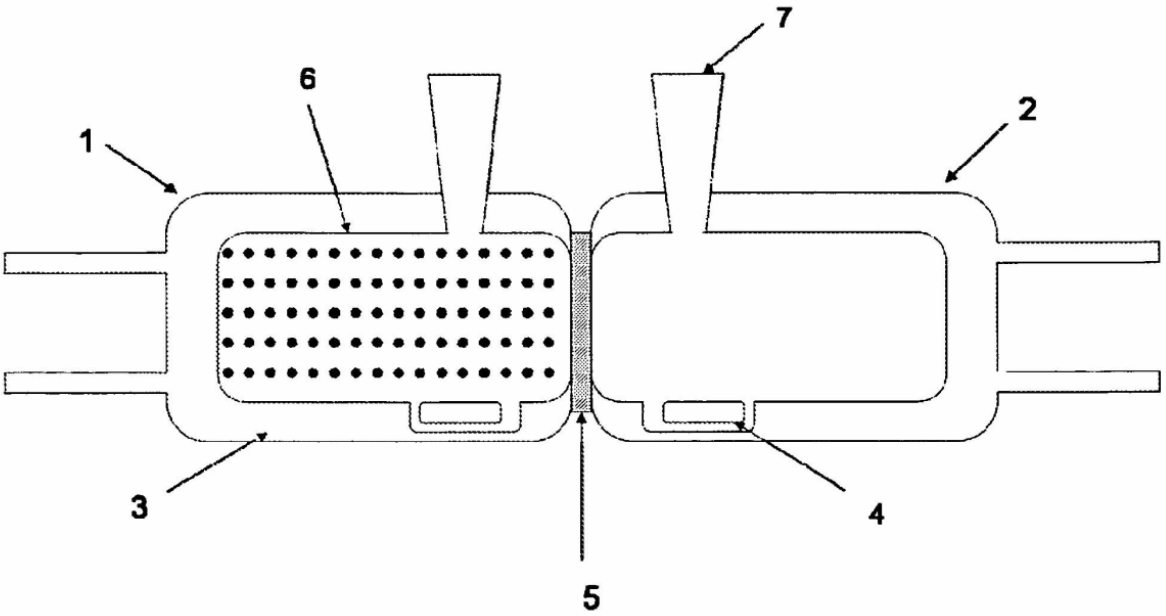


Fig. 3

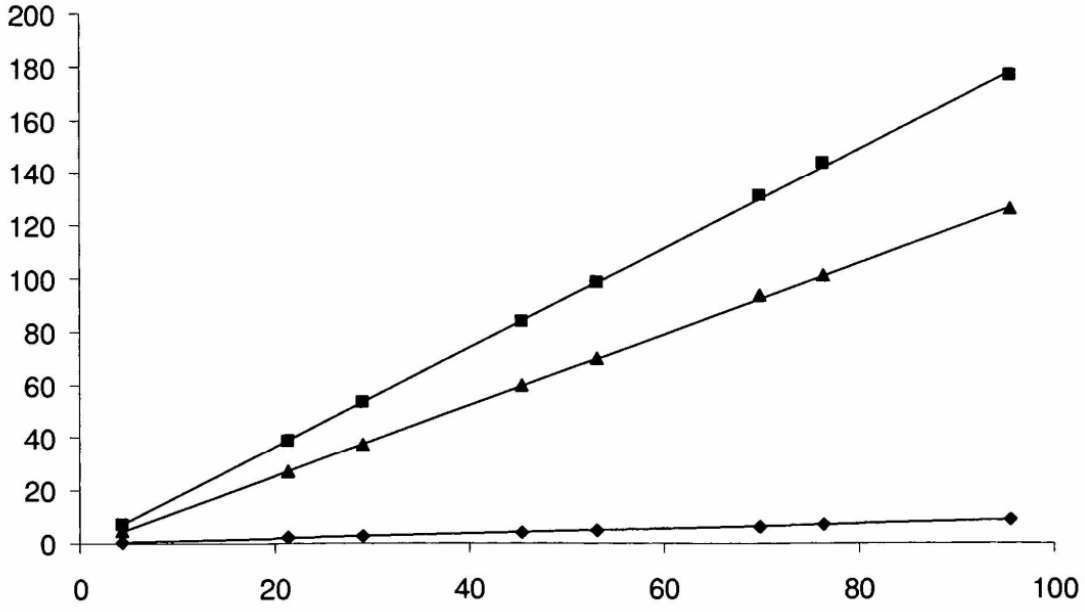


Fig. 4