

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0806311-7 A2**

(22) Data de Depósito: 11/03/2008
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)



(51) *Int.Cl.:*
C08G 77/08
C07D 311/72

(54) **Título:** USO DE TOCOFEROL COMO UM CO-CATALISADOR, MÉTODOS PARA MANUFATURAR POLÍMEROS E ELASTÔMERO DE POLISILOXANO HIDRÓFILO E POLISSILOXANO HIDRÓFILO RESULTANTE

(30) **Prioridade Unionista:** 12/03/2007 EP 07103939.0, 12/03/2007 EP 07103950.7

(73) **Titular(es):** Bayer Schering Pharma Oy

(72) **Inventor(es):** Emilia Tiitinen, Harri Jukarainen

(74) **Procurador(es):** Vieira de Mello Advogados

(86) **Pedido Internacional:** PCT FI2008050113 de 11/03/2008

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/110666de 18/09/2008

(57) **Resumo:** USO DE TOCOFEROL COMO UM CO-CATALISADOR, METODOS PARA E ELASTÔMERO DE E POLISSILOXANO HIDRÓFILO RESULTANTE. Refere-se a presente invenção ao uso de tocoferol como um co-catalisador na polimerização por abertura de anel de siloxanos cíclicos. A presente invenção refere-se ainda a um método para manufaturar polissiloxanos hidrófilos, em que se faz reagir um siloxano cíclico que contém hidreto com uma molécula hidrófila que compreende uma ligação dupla de carbono-carbono, que tem a fórmula geral (I) $H_2C=CH(CHR)_n-O-(CHR^1CR^2R^3)mR^4$ ou (II) $H_2C=CH-(CHR)_n-R^5$, em que n é um inteiro de 0 a 4, m é um inteiro de 0 a 5, R, R¹, R², R³ e R⁴ são cada um independentemente hidrogênio ou um alquila C₁ a C₆, R⁵ é um grupo carbonila que contém hidrocarbonetos saturados cíclicos, na presença de um primeiro catalisador para obter um monômero, e polimerizar o dito monômero na presença de um segundo catalisador e tocoferol como um co-catalisador.



USO DE TOCOFEROL COMO UM CO-CATALISADOR, MÉTODOS PARA
MANUFATURAR POLÍMEROS E ELASTÔMERO DE POLISSILOXANO HI-
DRÓFILO E POLISSILOXANO HIDRÓFILO RESULTANTE

Refere-se a presente invenção ao uso de
5 tocoferol, bem como a um método para manufaturar
polissiloxanos hidrófilos. A invenção refere-se tam-
bém a polissiloxanos hidrófilos, a um método para ma-
nufaturar elastômeros de siloxano hidrófilos, bem como
aos elastômeros de siloxano hidrófilos.

10 Antecedentes

Os polissiloxanos são aplicados de muitas ma-
neiras na indústria, por exemplo, como tensoativos, a-
gentes de dispersão de revestimentos, estabilizadores
de dispersão, agentes de liberação, aditivos alimentí-
15 cios, agentes de vedação, tubos e aplicações medici-
nais. Os polissiloxanos são igualmente aplicados de
muitas maneiras na indústria medicinal, por exemplo,
em aplicações de distribuição de drogas, tanto
como revestimentos em pílulas e como dispositivos
20 intra-vaginais ou intra-uterinos implantáveis. O
polissiloxano mais comumente usado é o polidime-
tilsiloxano (PDMS), o qual é um material altamen-
te hidrófobo, estável e resistente à temperatura.
O PDMS é especialmente adequado para o uso como membra-
25 nas reguladoras de liberação de drogas. Entretanto,
como o PDMS é hidrófobo, ele não pode ser usado para
todas as drogas, na dependência da condição hidrófila
ou da condição hidrófoba da droga.

Entretanto, quando se preparam polissiloxanos por polimerização de abertura de anel de siloxanos cíclicos com catalisadores de base de fosfazeno, é requerida uma grande quantidade de catalisador, conduzindo à
5 reticulação dos polímeros durante o armazenamento.

Os fenóis retardados estericamente, tais como α -tocoferóis e seus derivados, foram usados nas reações de polimerização para reduzir a reação e impedir a formação de géis e oligômeros. O tocoferol também costuma
10 ser usado como um estabilizador em polímeros devido ao seu efeito anti-oxidante.

Entretanto, existe ainda uma necessidade em proporcionar um co-catalisador adequado para reduzir a quantidade de catalisador usado durante a polimerização
15 de abertura de anel de siloxanos cíclicos. Existe igualmente uma necessidade em proporcionar um componente capaz de reduzir fortemente, se não evitar completamente, a reticulação dos polímeros assim obtidos durante o armazenamento.

20 No que se relaciona com as aplicações médicas, a velocidade de liberação da droga tradicionalmente foi regulada pela mudança dos parâmetros do sistema de liberação de droga, por exemplo, pela mudança da área de superfície, da espessura da membrana, da quantidade de droga ou da quantidade de
25 cargas na membrana que regula a liberação. Entretanto, na eventualidade de se desejar uma mudança significativa na velocidade de liberação ou se as

dimensões do dispositivo de liberação não puderem ser modificadas, a constituição do polímero precisa ser modificada.

É sabido que as propriedades de difusão do polidimetilsiloxano podem ser variadas quando se adiciona ao polímero grupos substituintes que diminuem ou aumentam a velocidade de liberação.

A adição de grupos de óxido de polietileno (PEO) no polímero PDMS pode aumentar a velocidade de liberação das drogas. Ullman et al. apresenta em Journal de Controlled Release 10 (1989) 251-260 membranas feitas de copolímero de blocos que compreendem óxido de polietileno e PDMS, e a liberação de diferentes esteróides através destas membranas. De acordo com a publicação, a liberação de esteróides hidrófilos é aumentada e a liberação de esteróides lipófilos é diminuída, quando a quantidade dos grupos PEO aumenta. Nesse estudo os grupos PEO são conectados aos átomos de silício dos grupos de siloxano por meio de uma ligação de uréia.

A patente Fl 107339 expõe a regulagem da velocidade de liberação de drogas por uma composição de elastômero baseado em siloxano que compreende pelo menos um elastômero e possivelmente um polímero não reticulado, bem como um método para manufaturar a dita composição de elastômero. O elastômero ou o polímero da composição compreende grupos de óxido de polialquileno como enxertos terminados em alcoxila ou blocos das unidades de polissiloxano, ou uma mistura destes. Os en-

xertos ou blocos terminados em alcoxila são conectados às unidades de siloxano por meio de ligações de silício-carbono.

A publicação de Hu et al. "Synthesis and drug
5 release property de polissiloxane containing pendant
long alkyl ether group", Gaofenzi Xuebao, (1) 62-67,
1997 Kexue (CA 126:200090) apresenta um polímero ba-
seado em silicone que foi enxertado com grupos de éter
depois da etapa de polimerização, deixando assim o ca-
10 talisador de hidrólise (Pt) dentro do polímero. O polí-
mero é de utilidade quando misturado com borracha de
silicone. A publicação somente expõe grupos de éter
simples. O polímero enxertado tal como exposto diminui
a velocidade de liberação das drogas.

15 A patente US 6.346.553 expõe copolímeros de al-
quilmethylsiloxano-polialquilenóxido-dimethylsiloxano, os
quais são adequados para o uso como agente ativo de su-
perfície para emulsões de óleo-água e emulsão de sili-
cone-água, e um método para manufaturar os ditos copo-
20 límeros. Os copolímeros podem ser manufaturados por uma
reação de hidrossililação entre uma olefina de cadeia
normal ou de cadeia ramificada e um siloxano cíclico,
utilizando-se catalisador de platina, destilação do
siloxano cíclico alquilado, polimerização da mistu-
25 ra do dito tetrametildissiloxano e possivelmente
outro siloxano cíclico na presença de um catalisa-
dor ácido. O polímero obtido é finalmente hidros-
sililado com um polímero de polialquilenóxido

terminalmente não-saturado.

A patente US 6.294.634 apresenta um método para
manufaturar composições de siloxano por aquecimento de
uma mistura de dimetilsiloxano, siloxano cíclico alqui-
5 la-substituído e um siloxano cíclico que compreende
um grupo de oxialquileno, na ausência de sol-
vente. O catalisador polimerização pode ser, por
exemplo, hidróxido de metal alcalino, alcóxido ou
silanolato, ácidos de Lewis, fosfazenos ácidos
10 ou fosfazenos básicos. A composição compreende
somente pequenos resíduos de platina ou é com-
pletamente isenta de platina.

A patente US 3.427.271 expõe polissiloxanos or-
gânicos que são formados de unidades de dimetilsiloxa-
15 no, unidades de metil-oxialquilsiloxano e unidades
de siloxano que são substituídas com grupo metila
e um grupo de alquila superior. A reação de polime-
rização utiliza catalisador de platina.

Objeto e Sumário da Invenção

20 Em vista do exposto anteriormente, constitui
um objetivo da presente invenção proporcionar um co-
catalisador adequado para reduzir a quantidade de
catalisador. Constitui igualmente um objetivo re-
duzir a reticulação dos polímeros durante o arma-
25 zenamento.

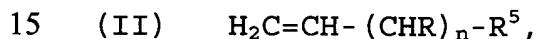
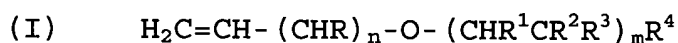
Um objetivo da presente invenção é o de pro-
porcionar um elastômero isento de platina com o qual a
velocidade de liberação da droga é facilmente contro-

lada.

Ainda mais outro objetivo consiste em proporcionar um elastômero que também é dotado de propriedades mecânicas suficientes.

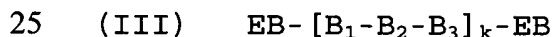
5 A presente invenção refere-se, deste modo, ao uso de tocoferol como um co-catalisador na polimerização de abertura de anel de siloxanos cíclicos.

A presente invenção refere-se ainda a um método para manufaturar polissiloxanos hidrófilos, em
10 que se faz reagir um siloxano que contém hidreto com uma molécula hidrófila que compreende uma ligação dupla de carbono-carbono que tem a fórmula geral (I) ou (II)



em que n é um inteiro de 0 a 4, m é um inteiro de 0 a 5, R, R¹, R², R³ e R⁴ são, cada um independentemente, hidrogênio ou um alquila C₁ a C₆, R⁵ é um grupo carbonila que contém hidrocarboneto saturado cíclico, na
20 presença de um primeiro catalisador para obter um monômero, e polimerizar o dito monômero na presença de um segundo catalisador e tocoferol como um co-catalisador.

A presente invenção também proporciona um polissiloxano hidrófilo que tem a fórmula (III)



em que EB é um grupo bloqueador extremo, B₁, B₂ e B₃ é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de uma cadeia de -Si-O- que compreende um gru-

po hidrófilo e um grupo metila, uma cadeia -Si-O- que
compreende dois grupos metila e uma cadeia -SI-O- que
compreende um grupo vinila e um grupo metila,
os ditos B_1 , B_2 e B_3 são distribuídos aleatoriamente ao
5 longo da cadeia do polissiloxano, e k é um inteiro de
15 até 50 000, capaz de ser obtido pelo método de acor-
do com a presente invenção.

A invenção refere-se ainda a um método para ma-
nufaturar um elastômero de siloxano hidrófilo, que
10 compreende reticular um polissiloxano de acordo com
a presente invenção, na presença de um catalisador de
reticulação, bem como a um elastômero de siloxano hi-
drófilo capaz de ser obtido pelo dito método.

Descrição Breve dos Desenhos

15 A Figura 1 mostra um exemplo de síntese de mo-
nômeros de acordo com uma concretização da presen-
te invenção.

A Figura 2 mostra um exemplo de polimerização
de abertura de anel aniônica de acordo com uma concre-
20 tização da presente invenção.

A Figura 3 mostra uma disposição para medição
da liberação de droga.

A Figura 4 apresenta alguns resultados de per-
meação de droga medidos com elastômeros de acordo com a
25 presente invenção.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção refere-se ao uso de tocofe-
rol como um co-catalisador na polimerização de abertura

de anel de siloxanos cíclicos.

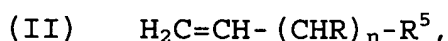
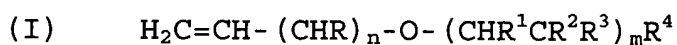
Tal como será ilustrado posteriormente na parte Experimental, a utilização de tocoferol como um co-catalisador na polimerização de abertura de anel de siloxanos cíclicos, a quantidade de catalisador necessária para esta redução é reduzida. Além disso, a reticulação dos polímeros durante o armazenamento é enormemente reduzida quando o tocoferol foi usado como um co-catalisador na polimerização de abertura de anel.

De acordo com uma concretização da presente invenção o dito tocoferol é selecionado a partir do grupo que consiste de D'L-alfa-tocoferol, RRR-alfa-tocoferol, acetato de D'L-alfa-tocoferol e acetato de RRR-alfa-tocoferol. Naturalmente, também podem ser usadas as misturas destes compostos.

De acordo com outra concretização o siloxano cíclico é selecionado a partir do grupo que consiste de ciclotetrassiloxano de heptametila e ciclotetrassiloxano de tetrametila.

A presente invenção refere-se ainda a um método para manufaturar polissiloxanos hidrófilos, em que se faz reagir um siloxano que contém hidreto com uma molécula hidrófila que compreende uma ligação dupla de carbono-carbono que tem a fórmula geral

(I) ou (II)



em que n é um inteiro de 0 a 4, m é um inteiro de 0 a

5, R, R¹, R², R³ e R⁴ são, cada um independentemente, hidrogênio ou um alquila C₁ a C₆, R⁵ é um grupo carbonila que contém hidrocarboneto saturado cíclico, na presença de um primeiro catalisador, para obter um monômero, e polimerizar o dito monômero na presença de um segundo catalisador e tocoferol como um co-catalisador.

Os detalhes e concretizações listados anteriormente também se aplicam ao método de acordo com a presente invenção.

10 Desta forma, a presente invenção refere-se a um método para manufaturar polissiloxanos hidrófilos que proporcionam polímeros de siloxano polidimetílico que não exhibe qualquer reticulação indesejada durante a polimerização e o armazenamento do polímero. Estes polímeros podem ser reticulados para formarem um elastômero mais hidrófilo do que os elastômeros de PDMS. Tal elastômero permite um controle fácil e exato da velocidade de liberação da droga a partir do sistema de distribuição de droga baseado em polímero.

20 De acordo com uma concretização da invenção a metade hidrófila que contém monômero é purificada antes da polimerização. Isto permite a manufatura de um elastômero de silicone hidrófilo que é essencialmente isento de resíduos de catalisador a partir da reação de hidrólise. Quando se utiliza um catalisador de platina nesta primeira etapa, o elastômero resultante produzido de acordo com esta concretização é essencialmente isento de platina,

desde que nenhuma platina seja usada na etapa de reticulação.

O monômero obtido pode ser purificado com qualquer método conhecido, tal como por destilação sob
5 pressão reduzida. O objetivo da purificação é a eliminação de material de partida não-saturado que não reagiu, produtos alquilados formados do mesmo e especialmente a eliminação dos resíduos do catalisador, tais como resíduos de platina. No Presente-
10 mente, a destilação é a maneira mais simples de excluir totalmente o catalisador de platina dos elastômeros finais e é deste modo o método preferido na presente invenção.

De acordo com uma concretização o siloxano
15 cíclico que contém hidreto é selecionado a partir do grupo que consiste de ciclotetrassiloxano de heptametila e ciclotetrassiloxano de tetrametila. Também outros siloxanos cíclicos podem ser usados na copolimerização, tais como ciclote-
20 trassiloxano de octametila.

De acordo com outra concretização, a molécula hidrófila é selecionada a partir do grupo que consiste de éter etílico de alila, éter metílico de alila, éter propílico de alila, éter butílico de
25 alila, éter pentílico de alila, éter vinílico de butila, éter vinílico de propila, éter vinílico de terc-pentila e acetato de alila.

A temperatura de reação na reação de hidrossi-

lação pode variar entre a temperatura ambiente até 250-300°C, preferentemente ela varia de 20°C até 170°C, e com maior preferência de 50°C até 170°C, ainda com maior preferência de 50°C até 5 95°C. Poderá ser necessário aquecer a reação a 100°C ou ainda mais, especialmente se a atividade do catalisador tiver sido reduzida pela presença de água na mistura de reação ou pela mistura do catalisador no diluente.

10 Os catalisadores adequados são, por exemplo, catalisadores de hidrossililação baseados em platina ou baseados em complexo de platina que se encontram descritos, por exemplo, nas patentes US 3.220.972; US 3.715.334; US 3.775.452; US 15 3.814.730; US 4.421.903 e US 4.288.345. Alguns catalisadores adequados são cloroplatinato, platina-acetilacetato, complexo de divinildissiloxano de platina, hexametildiplatina e complexos de halogenetos de platina com diferentes 20 compostos dotados de ligações duplas, tais como etileno, propileno, vinilsiloxanos orgânicos ou estireno. Também outros catalisadores, tais como rutênio, ródio, paládio, ósmio e irídio bem como os seus complexos poderão ser usados.

25 De acordo com a uma concretização preferida o primeiro catalisador é um catalisador de platina. Uma vez que o monômero é preferentemente purificado antes da polimerização, o polímero obtido e ainda o elastô-

mero obtido são isentos de platina, desde que não se utilize platina na etapa de reticulação.

A polimerização pode ser uma homopolimerização ou uma copolimerização, caso este em que um comonômero está presente na etapa de polimerização. O comonômero pode ser, por exemplo, um comonômero de vinila selecionado a partir do grupo que consiste de vinila que contém siloxanos cíclicos e lineares de baixo peso molecular, tais como ciclotetrassiloxano de 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetrametila. O siloxano cíclico pode ser desta forma copolimerizado com diferentes siloxanos cíclicos e/ou siloxanos lineares.

Tipicamente, a polimerização por abertura de anel é catalisada por catalisadores tanto ácidos quanto básicos. Exemplos de catalisadores básicos adequados são hidróxidos de metais alcalinos e os seus complexos com álcoois, alcóxidas de metais alcalinos, silanolatos de metais alcalinos e diferentes halogenetos nítricos fosforosos. Os catalisadores preferidos são os silanolatos de potássio e bases de fosfazeno. Exemplos de catalisadores ácidos adequados são os ácidos fortes, tais como ácido sulfúrico, ácido acético ou ácido trifluorometano sulfônico, ácidos de Lewis, tais como trifluoreto de boro ou cloreto de alumínio, ou resinas permutadoras de íons fortemente ácidas.

A polimerização pode, por exemplo, ser realizada em um solvente, sem um solvente ou como uma emulsão. Em alguns casos, um solvente adequado pode ser

usado a fim de regular a velocidade de reação e a fim de conseguir um determinado grau de polimerização. Se for usado um solvente, alguns solventes adequados são hidrocarbonetos líquidos tais como hexano e heptano, 5 silicões tais como polidiorganossiloxanos, silanóis tais como trialquilsilanol e em alguns casos álcoois, tais como álcoois que compreendem de 1 a 8 átomos de carbono. Em alguns casos, a água presente na reação facilita o controle da reação.

10 Ainda de acordo com outra concretização um bloqueador extremo encontra-se presente na etapa de polimerização. O dito bloqueador extremo pode ser selecionado a partir do grupo que consiste de siloxanos lineares de baixo peso molecular, tais como dimetil- 15 siloxano de 1,1,3,3-tetravinila.

O bloqueador extremo pode ser usado para regular a massa molar do polímero ou para introduzir grupos funcionais nas extremidades da cadeia do polímero.

20 De acordo com uma concretização da invenção o dito segundo catalisador é selecionado a partir do grupo que consiste de bases de fosfazeno, silanولات de amônio, silanولات de potássio, silanولات de sódio, silanولات de lítio e as suas misturas.

25 As bases de fosfazeno são catalisadores eficientes nas reações de polimerização e a quantidade de catalisador usada pode ser um tanto pequena, por exemplo, 1-2000 ppm com base na quantidade de siloxano,

preferentemente 2-1000 ppm e com maior preferência 2-500 ppm. Na prática, a quantidade de catalisador é também dependente da velocidade de reação e da massa molar desejada do polímero. A quantidade de catalisador pode ser, por exemplo, de 2 até 200 ppm.

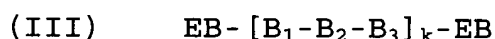
Qualquer base de fosfazeno adequada pode ser usada como um catalisador, especialmente aquelas que estão na forma líquida ou que podem ser dissolvidas em um líquido. Alguns exemplos de bases de fosfazeno comercialmente disponíveis são 1-terc-butil-4,4,4-tris(dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanilidenamino]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -catenadi(fosfazeno), 1-terc-butil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -catenadi(fosfazeno) e 1-terc-octil-4,4,4-tris(dimetilamino)-2,2-bis[-tris(dimetilamino)-fosforanilidenoamino]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -catenadi(fosfazeno).

O tempo de reação na etapa de polimerização pode variar desde 30 minutos até várias horas, na dependência da atividade do catalisador e do produto requerido. A temperatura de polimerização pode variar desde a temperatura ambiente até 250°C, preferentemente de 80 a 200°C e com maior preferência de 120 a 150°C.

A reação de polimerização pode ser controlada ao coletarem-se amostras a intervalos regulares e pela análise das mesmas com qualquer método conhecido, tal como seguindo-se a massa molar por cromatografia de permeação de gel. A reação de polimerização pode

ser terminada pela adição de um reagente de neutralização adequado que desativa o catalisador. Tipicamente, as reações são realizadas sob atmosferas inerte, tal como nitrogênio.

5 A presente invenção também se relaciona com polissiloxanos hidrófilos que têm a fórmula (III)



em que

EB é um grupo bloqueador extremo, B_1 , B_2 e B_3 é selecionado independentemente a partir do grupo que
10 consiste de uma cadeia de -Si-O- que compreende um grupo hidrófilo e um grupo metila, uma cadeia de -Si-O- que compreende dois grupos metila e uma cadeia de -Si-O- que compreende um grupo vinila e um grupo metila,
15 Os referidos B_1 , B_2 e B_3 são distribuídos aleatoriamente ao longo da cadeia do polissiloxano e k é um inteiro de 15 a 50.000.

Este polissiloxano hidrófilo pode ser obtido pelo método de acordo com a presente invenção.

20 De acordo com uma concretização da invenção o grupo hidrófilo é selecionado a partir do grupo que consiste de propiletiléter, etilbutiléter, propilcicloexanona, propilmetiléter, dipropiléter, propilbutiléter, propilpentiléter, etilpropiléter, etil-terc-
25 pentiléter e propilacetato.

De acordo com outras concretização da invenção o grupo bloqueador extremo é selecionado a partir do grupo que consiste de siloxanos lineares

de baixo peso molecular.

De acordo com uma concretização da invenção, o material polimérico é curável, isto é, capaz de ser reticulado com um catalisador de reticulação. De acordo com uma concretização, o catalisador capaz de ser reticulado é peróxido. Na eventualidade de não ser necessário que o elastômero seja isento de platina, poderá utilizar-se um catalisador de reticulação baseado em platina. Os detalhes e concretizações listados anteriormente também se aplicam a este polissiloxano hidrófilo de acordo com a presente invenção.

A invenção refere-se ainda a um método para manufaturar um elastômero de siloxano hidrófilo, que compreende a reticulação de um polissiloxano de acordo com a presente invenção, na presença de um catalisador de reticulação, bem como a um elastômero de siloxano hidrófilo capaz de ser obtido pelo dito método. De acordo com uma concretização, o catalisador de reticulação pode ser, por exemplo, um catalisador de reticulação de peróxido ou um catalisador de reticulação de platina. Na eventualidade de se desejar um elastômero isento de platina, deverá empregar-se preferentemente reticulação de peróxido.

De acordo ainda com outro aspecto a presente invenção refere-se ao elastômero de siloxano hidrófilo que pode ser obtido por meio do método descrito anteriormente.

Os detalhes e concretizações listados anteri-

ormente também se aplicam a este método e ao elastômero de acordo com a presente invenção.

O elastômero é manufaturado tipicamente por reticulação utilizando-se quaisquer catalisadores e/ou iniciadores conhecidos, tais como peróxidos, 5 irradiação, hidrossililação ou condensação. Por exemplo, podem utilizar-se peróxidos de vinila orgânicos específicos ou não específicos, tais como di-terc-butilperóxido e 2,5-bis(terc-butilperóxido)-2,5-dimetilexano ou benzoilperóxido, 10 terc-butilperoxi-2-etilexanoato e/ou 2,4-diclorobenzoilperóxido. A quantidade de catalisador varia, por exemplo, de 0,1 até 5 partes, em peso, por 100 partes de siloxano.

15 O elastômero baseado em siloxano tal como usado neste contexto pode significar um elastômero feito de unidades de siloxano di-substituídas, em que os substituintes podem ser alquilas inferiores substituídos ou não-substituídos, preferentemente grupos de alquilas C1 a C6 ou fenila. Uma determinada quantidade 20 dos substituintes vinculados aos átomos de silício são grupos de oxialquila substituídos que são vinculados aos átomos de silício por uma ligação de silício-carbono.

25 Por alquilas C1 a C6 neste contexto entendem-se metila, etila, propila, butila, pentila e hexila, e todos os seus isômeros.

No que se expõe em seguida, quando são mencio-

nados grupos de oxialquila substituídos, entende-se os grupos de oxialquila substituídos que são vinculados aos átomos de silício por uma ligação de silício-carbono.

5 De acordo com uma concretização a composição de elastômero pode ser formada de um único polímero baseado em siloxano reticulado. De acordo com outra concretização, a composição de elastômero pode ser formada de dois elastômeros interpenetrantes. O primeiro elastôme-
10 ro pode compreender então grupos de oxialquila substituídos tais como descritos anteriormente, e o segundo elastômero pode ser um elastômero baseado em siloxano, tal como PDMS. O segundo elastômero também pode compreender grupos de oxialquila substituídos conforme des-
15 crito anteriormente.

A composição de elastômero de acordo com a presente invenção pode ser usada como uma membrana (ou película) ou matriz para regular a velocidade de libe-
20 ração de uma droga. Por droga entende-se qualquer espécie de ingrediente farmacêuticamente ativo que pode ser administrado a mamíferos. As membranas ou películas podem ser manufaturadas por meio de qualquer método conhecido, tal como por fundição, extrusão, prensagem, moldagem, revestimento, pulverização ou imersão.

25 A velocidade de liberação de droga do elastômero pode ser controlada pela quantidade de grupos de oxialquila substituídos e/ou pelas propriedades da droga.

De acordo ainda com outra concretização, a composição de elastômero pode ser uma mistura que compreende um elastômero baseado em siloxano (por exemplo, PDMS) e pelo menos um polímero de polissiloxano ou copolímero que compreende grupos de oxialquila substituído. Da mesma forma o elastômero baseado em siloxano pode compreender esses grupos de oxialquila substituído.

De acordo com uma concretização a composição de elastômero também compreende um enchimento, tal como sílica amorfa, a fim de aumentar a resistência da película preparada a partir da composição de elastômero. Outros enchimentos possíveis incluem óxido de alumínio, óxido de titânio, mica, carbonato de cálcio, várias fibras e sulfato de bário. A quantidade de enchimento depende da natureza do enchimento e do uso do elastômero. Enchimentos de reforço, tais como sílica, são usado tipicamente em uma quantidade de 1 a 50, preferentemente de 15 a 40 partes, em peso, e os outros enchimentos em uma quantidade de 1 a 200 partes, em peso.

Parte Experimental

Realizaram-se polimerizações em um banho de óleo em um vaso de vidro de fundo redondo de 100 ml com agitação mecânica e sob atmosfera de nitrogênio. Introduziram-se dentro do vaso monômero e outros produtos químicos de partida, tais como D'L- α -tocoferol (0,01%, em peso), comonômero de vinila (por

exemplo, tetrametiltetravinilcicloterassiloxano (MV_4),
0,01 mol-%) ou copolímero de vinila e bloqueador extre-
mo (por exemplo, dissiloxano divinílico de tetrameti-
la). Através de alteração dos produtos químicos de i-
5 nício de estequiometria uns com os outros foi possível
variar-se o peso molecular do polímero e densidade de
reticulação do elastômero preparado. A temperatura de
polimerização foi 150°C e mistura de certo modo vigo-
rosa (200-400 rpm). Quando a temperatura da solução
10 de reação alcançou 150°C , adicionaram-se 50 ppm de
catalisador 1-terc-butil-4,4,4-tris(dimetilamino)-2,2-
bis[tris(dimetilamino)-fosforanilidenamino]- $2\Delta^5, 4\Delta^5$ -
catenadi(fosfazeno) com micro-seringa através do
septo abaixo da superfície da solução. A polimeri-
15 zação por abertura de anel começou seja imediatamente
e prosseguiu até ao final rápida ou gradualmente du-
rante cerca de 30 min. Depois que a polimerização a-
tingiu a meta, o catalisador foi desativado pela adi-
ção de uma quantidade equivalente de tris(trimetil-
20 silil)fosfato. No estágio inicial da reação a visco-
sidade subiu rapidamente e em algumas experiências a
viscosidade começou a declinar levemente durante a
polimerização. Este fenômeno foi atribuído à quan-
tidade crescente de moléculas cíclicas de baixo peso
25 molecular e moléculas lineares na medida em que a
polimerização prosseguiu para o seu equilíbrio ter-
modinâmico.

Exemplo 1

Produtos químicos de partida

Substituente: Aliletiléter (Aldrich)

Siloxano de partida: Heptametilciclotetrassiloxano (Clariant)

- 5 Catalisador da síntese de monômero: Pt-diviniltetra-metildissiloxano, 2,3%, peso, de Pt em xileno (ABCR)
- Catalisador de polimerização: 1-terc-butil-4,4,4-tris (dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanili-denamino]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -catenadi (fosfazeno)
- 10 base de fosfazeno (Fluka Chimika)
- Co-catalisador: D'L- α -tocoferol (Roche)
- Comonômero de vinila: 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetra-metilciclotetrassiloxano, MV₄ (Gelest)
- 15 Bloqueador extremo: Poli(dimetilssiloxano) de terminação em vinila, DMS-V21 (ABCR)
- Desativador de catalisador de polimerização: tris(trimetilsilil)fosfato (Fluka Chimika)

Síntese de monômero

- 20 Pesaram-se heptametilciclotetrassiloxano e Aliletiléter em um vaso de vidro de fundo redondo de 50 ml, equipado com condensador de refluxo, sendo de 1,1:1 (vinila:SiH) a relação estequiométrica usada. Colocou-se o vaso em um banho de óleo e purgou-se ni-
- 25 trogênio através do vaso. O banho de óleo foi aquecido até 65°C e o catalisador (20 ppm Pt) foi adicionado com uma micro-seringa através do septo dentro da solução de reação. Depois de uns poucos minutos ocorreu

uma exotermia e a cor do meio mudou de límpido para acastanhado. A reação foi seguida com FT-IR pelo desaparecimento de SiH (2100 cm^{-1}) e absorções de vinila (1650 cm^{-1}). Recolheram-se amostras regularmente a
5 cada hora e depois de 2,5 horas a reação terminou de acordo com FTIR (o pico de vinila desapareceu a 1650 cm^{-1}).

O monômero assim preparado (1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-propiletiléter-ciclotetrassioxano) foi
10 destilado sob pressão reduzida ($P < 10\text{ mbar}$). Descobriu-se que a maior parte do pré-destilado era constituído de heptametilciclotetrassiloxano que não reagiu. Realizou-se também destilação para remover a platina do monômero (destilado). A pureza do mo-
15 nômero foi analisada por cromatografia de gás (sistema SC de rede 6890 N da Agilent Technologies, detector FID) e verificou-se que era 95% puro (% área).

Polimerização de 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-propiletil-éter-ciclotetrassiloxano

20 Realizou-se polimerização por abertura de anel em um vaso de vidro de fundo redondo de 100 ml com agitação superior, sob atmosfera de nitrogênio. A temperatura da polimerização foi ajustada para 150°C . Carregou-se o vaso com 25 g de monômero
25 (98,69%, peso), 0,01% em peso de D'L- α -tocoferol, 0,10%, em peso, de MV₄ e 1,20%, em peso, de bloqueador extremo. Depois que o meio de reação atingiu a temperatura visada, adicionou-se catalisador de fosfazeno

(50 ppm) através do septo. A polimerização iniciou-se lentamente, até que depois de 10 minutos não se observou elevação apreciável na viscosidade. Continuou-se com a polimerização com uma mistura mais lenta durante 5 30 minutos, depois do que o catalisador foi desativado com uma quantidade equivalente de tris(trimetilsilil)fosfato.

O polímero foi então separado em relação aos componentes voláteis em um evaporador de película esfregada de trajeto curto ($P < 1$ mbar, $T 90^{\circ}\text{C}$). Isto 10 foi realizado para remover do polímero o monômero que não reagiu e as moléculas cíclicas e lineares de baixo peso molecular.

Exemplo 2

15 Produtos químicos de partida

Substituente: n-Butilviniléter (BASF)

Siloxano de partida: Heptametilciclotetrassiloxano (Clariant)

Catalisador da síntese de monômero: Pt- 20 diviniltetra-metildissiloxano, 2,3%, peso, de Pt em xileno (ABCR)

Catalisador de polimerização: (1-terc-butil-4,4,4-tris (dimetilamino)-2,2- bis[tris(dimetilamino)-fosforanili-denamino]- $2\Delta^5, 4\Delta^5$ -catenadi(fosfazeno) base 25 de fosfazeno (Fluka Chimika)

Comonômero de vinila: 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetra-metilciclotetrassiloxano, MV_4 (Gelest)

Bloqueador extremo: 1,1,3,3-tetravinildimetildissilo-

xano (ABCR)

Desativador de catalisador de polimerização: tris(tri-
metilsilil)fosfato (Fluka Chimika)

Síntese de monômero

5 Utilizaram-se as mesmas etapas que no Exemplo 1
para a síntese de monômero. O substituinte (n-
butilviniléter) usado fez com que a reação prosseguisse
muito mais rápida (tempo total 0,5 h) e completa. Não
se observaram Si-H extras de acordo com FTIR (a 2050
10 cm^{-1}). O produto 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-etilbutil-
éter-ciclotetrassiloxano foi purificado por meio de
destilação.

Polimerização de 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7- etilbutil-éter-ciclotetrassiloxano

15 Utilizaram-se as mesmas etapas que foram usa-
das no Exemplo 1 para a síntese do polímero. Os produ-
tos químicos carregados foram 25 g de 1,1-3,3-5,5-7-
heptametil-7-etilbutiléter-ciclotetrassiloxano (99,4%,
em peso), 0,10%, em peso, de comonômero de vinila (MV_4)
20 e 0,80%, em peso, de bloqueador extremo. Para iniciar
a polimerização a quantidade de catalisador necessária
foi de 100 ppm a qual foi carregada em duas etapas a-
través do septo durante um período de tempo de 30 mi-
nutos. A polimerização resultou em um polímero com
25 peso molecular mais baixo quando comparado ao Exem-
plo 1.

Exemplo 3

Produtos químicos de partida

Substituente: éter de n-butilvinila (BASF)

Siloxano de partida: Heptametilciclotetrassiloxano
(Clariant)

Catalisador da síntese de monômero: Pt-
5 diviniltetra-metildissiloxano, 2,3%, peso, de Pt em
xileno (ABCR)

Catalisador de polimerização: (1-terc-butil-4,4,4-
tris (dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-
fosforanilidenoamino]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -catenadi(fosfazeno) base
10 de fosfazeno (Fluka Chimika)

Co-catalisador: D'L- α -tocoferol (Roche)

Comonômero de vinila: 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-
tetra-metilciclotetrassiloxano, MV₄ (Gelest)

Bloqueador extremo: 1,1,3,3-
15 tetravinildimetildissiloxano (ABCR)

Desativador de catalisador de polimerização: tris(tri-
metilsilil)fosfato (Fluka Chimika)

Síntese de monômero

Para a síntese do monômero utilizaram-se as
20 mesmas etapas que foram usadas no exemplo 1. Desta vez
com substituinte diferente (éter de n-butilvinila) a
reação foi muito mais rápida e foi completa depois de
0,5 h. De acordo com FT-IR, não houve grupos de Si-H
remanescentes.

25 Polimerização de 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-
etilbutil-éter-ciclotetrassiloxano

Para a polimerização utilizaram-se as mesmas
etapas que foram usadas no Exemplo 1. A polimerização

começou mais rápida (de acordo com a viscosidade) e foi mais completa do que nos Exemplos 1 e 2.

Exemplo 4

Produtos químicos de partida

5 Substituente: 2-Alilcicloexanona (Aldrich)

Siloxano de partida: Heptametilciclotetrassiloxano (Clariant)

10 Catalisador da síntese de monômero: Pt-diviniltetra-metildissiloxano, 2,3%, peso, de Pt em xileno (ABCR)

Catalisador de polimerização: (1-terc-butil-4,4,4-tris (dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanili-denamino]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -catenadi(fosfazeno) base de fosfazeno (Fluka Chimika)

15 Co-catalisador: D'L- α -tocoferol (Roche)

Comonômero de vinila: 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetra-metilciclotetrassiloxano, MV₄ (Gelest)

Síntese de monômero

20 Para a síntese do monômero utilizaram-se as mesmas etapas que foram usadas no Exemplo 1. A reação de hidrólise ocorreu gradualmente durante 2 horas (de acordo com FTIR), a cor mudou para amarelado simultaneamente. O produto 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-propilcicloexanona-ciclotetrassiloxano foi purificado por des-
25 tilação.

Polimerização de 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-propilcicloexanona-ciclotetrassiloxano

Para a polimerização utilizaram-se as mesmas

etapas que foram usadas no Exemplo 1. A polimerização não foi iniciada até que a quantidade de catalisador, que foi adicionado gradualmente, fosse de 600 ppm. A polimerização prosseguiu mais lentamente do que nas 5 experiências 1 a 3.

Exemplo 5

Produtos químicos de partida

Substituente: éter de n-butilvinila (BASF)

Siloxano de partida: Heptametilciclotetrassiloxano
10 (Clariant)

Catalisador da síntese de monômero: Pt-diviniltetra-metildissiloxano, 2,3%, peso, de Pt em xileno (ABCR)

Catalisador de polimerização: (1-terc-butil-4,4,4-
15 tris (dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanili-denamino]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -catenadi(fosfazeno) base de fosfazeno (Fluka Chimika)

Co-catalisador: D'L- α -tocoferol (Roche)

Comonômero de vinila: 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-
20 tetra-metilciclotetrassiloxano, MV₄ (Gelest)

Bloqueador extremo: 1,1,3,3-tetravinildimetildissiloxano (ABCR)

Desativador de catalisador de polimerização: tris(trimetilsilil)fosfato (Fluka Chimika)

25 Síntese de monômero

Para a síntese do monômero utilizaram-se as mesmas etapas que foram usadas no exemplo 1. O tempo de reação foi mais rápido do que nos exemplos 1 e 2, isto

é, aproximadamente 10 minutos. No final da reação, o meio não continha quaisquer grupos SiH, de acordo com FTIR. O produto 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-etilbutiléter-ciclotetrassiloxano, foi purificado por meio de destilação.

Polimerização de 1,1-3,3-5,5-7-heptametil-7-etilbutil-éter-ciclotetrassiloxano

Para a polimerização utilizaram-se as mesmas etapas que foram usadas no Exemplo 1. A reação de polimerização foi bem sucedida.

Exemplo 6

Produtos químicos de partida

Substituente: Aliletiléter (Aldrich)

Siloxano de partida: Heptametilciclotetrassiloxano (Clariant)

Catalisador da síntese de monômero: Pt-diviniltetra-metildissiloxano, 2,3%, peso, de Pt em xileno (ABCR)

Catalisador de polimerização: (1-terc-butil-4,4,4-tris (dimetilamino)-2,2-bis[tris(dimetilamino)-fosforanili-denamino]-2 Δ^5 ,4 Δ^5 -catenadi(fosfazeno) base de fosfazeno (Fluka Chimika)

Co-catalisador: D'L- α -tocoferol (Roche)

Comonômero de vinila: 1,3,5-trivinil-1,3,5-trimetilciclotetrassiloxano, MV₃ (Gelest)

Bloqueador extremo: poli(dimetilsiloxano) terminado em vinila, DIÂMETROS-V21 (ABCR)

Desativador de catalisador de polimerização: tris(tri-

metilsilil)fosfato (Fluka Chimika)

Sílica fumada de reforço: Aerosil R106 (Degussa)

Agente de cura: terc-butilperoxi-2-etilexanoato TBPEH
(Interchim Austria)

5 Síntese de monômero

Carregaram-se o aliletiléter e heptametilciclotetrassiloxano em um vaso de vidro de fundo redondo equipado com um condensador de refluxo. A estequiometria de vinila/SiH foi 1,1:1. Colocou-se o vaso em um
10 banho de óleo e a reação foi realizada sob atmosfera de nitrogênio. Aqueceu-se o banho de óleo a 65°C e o catalisador (20 ppm Pt) foi adicionado através do septo. Depois de uns poucos minutos observou-se uma exotermia e simultaneamente a cor do meio de reação mudou
15 de translúcida para acastanhada. Seguiu-se a reação com FT-IR pelo desaparecimento das absorções de SiH (2100 cm⁻¹) e vinila (1650 cm⁻¹). Coletaram-se amostras regularmente a cada hora e depois de 2,5 horas a reação foi concluída de acordo com FTIR (o pico de vinila a 1650 cm⁻¹ tinha desaparecido). O monômero assim
20 preparado 1,1-3,3-5.5-7-heptametil-7-propiletiléter-ciclotetrassiloxano), foi destilado sob pressão reduzida (p < 10 mbar). Constatou-se que a maior parte do pré-destilado era heptametilciclotetrassiloxano que
25 não reagiu. Realizou-se também destilação para se remover a platina do monômero (destilado). A pureza do monômero foi analisada com GC e constatou-se como sendo 95% pura (% de área).

Polimerização de 1,1,3,3,5,5,7-heptametil-7-propile-tiléter-ciclotetrassiloxano).

Realizou-se polimerização por abertura de
anel em um vaso de vidro de fundo redondo de 100 ml
5 com agitação superior, sob atmosfera de nitrogênio. A
temperatura da polimerização foi ajustada para 150°C.
Carregou-se o vaso com 25 g de monômero (98,09%, peso),
0,01% em peso de D'L- α -tocoferol, 0,70%, em peso, de MV₃
e 1,20%, em peso, de bloqueador extremo. Depois que o
10 meio de reação atingiu a temperatura visada, adicionou-
se catalisador de fosfazeno (50 ppm) através do septo.
A polimerização iniciou-se lentamente, até que depois
de 10 minutos não se observou elevação apreciável na
viscosidade. Continuou-se com a polimerização com uma
15 mistura mais lenta durante 30 minutos, depois do que o
catalisador foi desativado com uma quantidade equiva-
lente de tris(trimetilsilil)fosfato.

O polímero foi então separado em relação aos
componentes voláteis em um evaporador de película es-
20 fregada de trajeto curto (P < 1 mbar, T 90°C). Isto
foi realizado para remover do polímero o monômero
que não reagiu e as moléculas cíclicas e lineares
de baixo peso molecular.

Preparação de elastômero

25 O polímero separado foi combinado em um moi-
nho de amassar com 25%, em peso, de sílica fumada e
1,5%, em peso, de peróxido de TBPEH. Quando a base
no moinho estava homogênea, ela foi usada para pre-

parar folhas de espessuras diferentes em uma prensa quente (120°C) entre películas de liberação. Estas folhas foram subsequentemente pós-curadas em forno a vácuo (100°C, P < 10 mbar, 1 h) para remover os produtos de decomposição de peróxido.

Exemplos 7-16

Nestes exemplos prepararam-se diferentes monômeros modificados hidrofílicamente polimerizáveis. Estes monômeros foram então copolimerizados com comonômeros vinil-funcionais. Os polímeros preparados foram então misturados com sílica e curados utilizando-se um peróxido específico de vinila, e testaram-se quanto ao seu uso em aplicações medicinais para liberação de drogas.

15 Preparação de monômero

Os monômeros usados foram sintetizados por hidrossilação de heptametil de ciclotetrassiloxano (HCMTS, Clariant) e moléculas hidrófilas que continham ligação dupla selecionadas. Os grupos hidrófilos foram na sua maior parte estruturas semelhantes a éter com uma ligação dupla terminal. Utilizou-se complexo de platina-divinil tetrametil dissiloxano (Pt-DVTMDS, ABCR) como um catalisador para hidrossilação, em algumas ocasiões também se testaram catalisadores de platina sólida e paládio. A relação molar vinila/Si-H foi a maior parte das vezes 1,1:1. As reações foram primeiro realizadas em frascos de 8 ml mediante simples aquecimento da mistura de reação sob agitação em banho

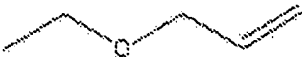

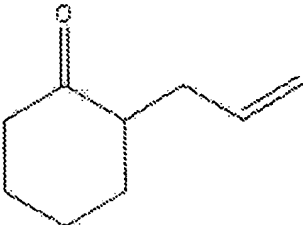
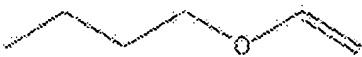
de óleo. Se esta experiência em pequena escala foi bem sucedida, a etapa seguinte consistiu em aumentar a reação e produzir material suficiente a ser destilado e polimerizado. A maior parte das vezes a temperatura
 5 foi cerca de 65°C e a quantidade de catalisador usado foi de 20 ppm.

Alguns componentes encontram-se mencionados adiante com os seus nomes abreviados. Por exemplo,

- 10 HMCTS significa heptametil ciclotetrassiloxano,
 Pt-DVTMDS significa complexo de dissiloxano tetrametílico de divinil platina,
 MV₄ significa 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetrametil ciclotetrassiloxano,
 15 MV₃ significa 1,3,5-trivinil-1,3,5-trimetil ciclotrissiloxano,
 D4gAME significa 1,1,3,3,5,5,7-heptametil-7-propilmetiléter ciclotetrassiloxano,
 D4gAEE significa 1,1,3,3,5,5,7-heptametil-7-
 20 propiletiléter ciclotetrassiloxano,
 D4gBVE significa 1,1,3,3,5,5,7-heptametil-7-etilbutiléter ciclotetrassiloxano
 D4gACHN significa 1,1,3,3,5,5,7-heptametil-7-propilcicloexanona ciclotetrassiloxano,
 25 DMS-V21 significa polidimetilssiloxano de terminação em vinila, e
 TBPEH significa terc-butilperoxi-2-etilexanoato.
 Nestes exemplos, testaram-se quatro derivados di-

ferentes quanto à síntese de monômeros. Suas estruturas, nomes, abreviaturas e fabricantes estão expostos na Tabela 1.

Tabela 1

	Éter etílico de alila AEE Aldrich
	Éter metílico de alila AME ABCR
	2-Alil cicloexanona ACHN Aldrich
	Éter vinílico de n-butila BVE BASF

5

Uma vez que a hidrossilação ocorre mais facilmente nas ligações duplas terminais, todas as moléculas testadas tiveram uma delas. A Figura 1 apresenta um esquema de reação de síntese de D₄gAME-monômero a partir de ciclotetrassiloxano de heptametila e éter metílico de alila por meio de hidrossilação como um exemplo de síntese de monômeros.

10

As reações de hidrossilação foram monitoradas por FT-IR (Nicolet 760). Observou-se que a reação ficou pronta quando desapareceu forte absorção de Si-H IR a 2100 cm⁻¹ ou absorção de C=C a 1650 cm⁻¹. Na maior

15

parte dos casos o tempo de reação foi cerca de três horas e ainda assim permaneceu um pouco de espécime que não reagiu, mas em menos de meia hora o butil vinil éter hidrossilado não deixou absolutamente quaisquer grupos de Si-H para a mistura de reação.

Tabela 2

Derivado	Catalisador	Temperatura	Tempo de reação	Comentários
AME	Pt-DVTMDS	55-60°C	2-3 h	prosseguiu bem
AEE	Pt-DVTMDS	65°C	2,5 h	prosseguiu bem
BVE	Pt-DVTMDS	65°C	15 min	prosseguiu bem
ACHN	Pt-DVTMDS	70°C	2,5 h	prosseguiu bem

A síntese de monômero foi realizada de forma bem sucedida com éter metílico de alila, éter etílico de alila, éter vinílico de n-butila e cicloexanona de alila. Todos eles reagiram bem a 65°C com 20 ppm do catalisador Pt-DVTMDS. Os tempos de reação variaram muito como pode ser observado a partir da Tabela 2. Realizaram-se reações em maior escala (100 g) em balões de vidro de fundo redondo de 250 ml com condensador de refluxo e entrada de nitrogênio anexado. Catalisador teve de ser adicionado cuidadosamente à mistura de reação, por causa da exotermia apreciável durante as primeiras etapas de hidrossilação.

Purificação de monômeros

Antes da polimerização os monômeros tiveram de ser destilados para conseguir pelo menos 95% de pureza (determinada como % de área a partir dos picos de cromatografia de gás). A destilação foi rea-

lizada utilizando-se equipamento de microdestilação, banho de óleo e bomba de vácuo. A pressão foi reduzida abaixo de 10 mbar e muitas vezes a temperatura do banho de óleo teve de ser elevada para cerca de 110°C até o produto principal ser destilado. Depois da destilação, o destilado de monômero coletado foi revisado quanto à pureza com GC-MS e submetido a secagem com crivos moleculares 4A pela adição de cerca de 20%, em volume, de crivos aos recipientes de monômero.

10 Polimerização

Iniciaram-se as experiências de polimerização em frascos de 8 ml com aproximadamente 2 g de monômero seco e 5 ppm de catalisador. Testaram-se diferentes monômeros e condições de reação. A reação foi uma polimerização de abertura de anel aniônica, onde houve a possibilidade dos catalisadores de base de silanolato de potássio e de fosfazeno serem de utilidade. A Figura 2 mostra um esquema simplificado de polimerização de abertura de anel aniônica do D4AEE. Depois de resultados bem sucedidos nesta pequena escala, realizaram-se cargas maiores de 10-50 g em frascos de 30 ml e em balões de vidro de três gargalos de 100 ml com reagentes, tais como bloqueadores extremos, co-monômeros de vinila e aditivo tal como D'L- α -tocoferol.

25 Todos os reagentes testados e seu propósito na polimerização estão representados na Tabela 3. Utilizou-se apenas um de cada tipo em uma experiência.

Tabela 3

Substância	Propósito	Quantidade usada
1,3,5,7-tetravinil-1,3,4,7-tetrametil ciclotetrassiloxano (MV ₄ , SOY)	co-monômero que contém vinila	0,10 , em peso
1,3,5-trivinil-1,3,5-trimetil ciclotrissiloxano (MV ₃ , Gelest)	co-monômero que contém vinila	0,70%, em peso
Copolímero de vinilmetilsiloxano-dimetilsiloxano (Gelest)	co-monômero que contém vinila	10%, em peso
1,1,3,3-tetravinil dimetilsiloxano, (AB-CR)	bloqueador extremo	0,80%, em peso
Siloxano de polidimetila vinila terminado (ABCTR)	bloqueador extremo	1,20%, em peso
D'L- α -tocoferol (Roche)	aditivo	0,01%, em peso
Silanolato de potássio (SOY)	catalisador	50 ppm
Base de fosfazeno (Fluka Chimica)	catalisador	50 ppm

As polimerizações foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio e agitação vigorosa. A temperatura foi estabelecida para 150°C. O tempo de polimerização variou de meia hora até duas horas, na dependência do monômero e da temperatura. A maior parte das reações foram muito rápidas, mas continuou-se com agitação e aquecimento durante meia hora depois de ter ocorrido a polimerização para conseguir-se o melhor grau possível de rendimento e polimerização. No final a reação foi esfriada rapidamente com tris(trimetilsilil)fosfato (Fluka Chimika).

Adicionou-se ao meio de reação um comonômero de

vinila, tal como 1,3,5,7-tetravinil-1,3,5,7-tetrametil ciclotetrassiloxano (MV_4). Testaram-se igualmente outras substâncias que continham vinila (vide Tabela 3). Obtiveram-se bons polímeros utilizando-se copolímero de vinilmetilsiloxano-dimetilsiloxano, mas quando estes polímeros foram armazenados, ocorreu alguma reticulação depois de uns poucos dias. Uma boa solução para este problema foi a adição de D'L- α -tocoferol (vitamina E), que é um antioxidante e estabilizador. Ele teve o efeito de prevenir a reticulação indesejável e também teve um efeito de cocatalisação na polimerização; houve necessidade de menos catalisador para iniciar a polimerização por abertura de anel. Na Tabela 4 estão ilustradas umas poucas experiências de polimerização por abertura de anel com D_4gBVE , onde pode ser observada facilmente a diferença de experiências realizadas com e sem o D'L- α -tocoferol.

Tabela 4

Exemplo	D'L- α -tocoferol	Temperatura	Quantidade necessária de catalisador	Composto de vinila	Formação de gel
7	não	150°C	100 ppm	não	não
8	não	150°C	150 ppm	sim (copolímero)	sim
9	não	150°C	150 ppm	sim (MV_3)	não
10	não	150°C	250 ppm	sim (MV_4)	sim
11	não	150°C	300 ppm	sim (MV_4)	não

12	sim	150°C	50 ppm	sim (copolí- mero)	não
13	sim	150°C	50 ppm	sim (MV ₃)	não
14	sim	150°C	50 ppm	sim (MV ₄)	não
15	sim	150°C	50 ppm	sim (MV ₄)	não
16	sim	150°C	50 ppm	sim (MV ₄)	não

Na Tabela 5 expõe-se um sumário das experiên-
cias de polimerização realizadas para todos os monômeros
derivados.

Tabela 5

Monômero	Catalisador	Quantidade de catalisador	Temperatura	Compostos aditivos testados	Faixa Mw (massas médias em peso)
D ₄ AEE	silanolato de po- tássio	50-500 ppm	120-150°C	D'L- α - tocoferol	50000-140000 g/mol
D ₄ AEE	base de fosfazeno	50-200 ppm	100-150°C	D'L- α - tocoferol, MV ₃ , MV ₄ , copolímero de vinila, bloqueado- res extremos	120000- 190000 g/mol
D ₄ BVE	base de fosfazeno	50-200 ppm	100-150°C	D'L- α - tocoferol, MV ₃ , MV ₄ , copolímero de vinila, bloqueado- res extremos	120000- 200000 g/mol
D ₄ ACHN	base de fosfazeno	5-600 ppm	110-150°C	D'L- α - tocoferol, MV ₄ , trietilamina	cerca de 50000 g/mol

5 Remoção de compostos de baixo peso molecular

Os compostos de baixo peso molecular tiveram de ser removidos do polímero antes de outro processamento. Se estes compostos forem deixados, o elastômero resultante terá resistência à tração deficiente e
5 quantidade de material extraível demasiadamente grande. Substâncias de baixo peso molecular foram evaporadas do polímero utilizando-se equipamento de microdestilação e bomba de vácuo em pequena escala. Esta não foi a maneira mais efetiva de se removerem os vo-
10 láteis, de forma que algumas amostras de polímero foram combinadas para serem capazes de criar volume suficientemente grande para usar dispositivo de destilação de percurso curto (VTA, VKL 70-4-SKR-T Short Path Distillation Unit). A unidade de destilação de percurso
15 curto foi equipada com uma bomba de vácuo e difusão e um sistema de circulação de óleo (Huber, Unistat 385w Circulation Thermolat).

Quando o aparelho de micro-destilação foi usado em pequena escala, elevou-se a temperatura para
20 120°C e a pressão foi menor do que 2 mbar. Quando se utilizou o equipamento de destilação de percurso curto em maior escala, a temperatura foi de 90°C e a pressão cerca de 0,2 mbar.

Preparação de elastômero

25 Depois de separação, o polímero foi combinado em um pequeno misturador de laboratório com 25%, em peso, de sílica seca (Aerosil R 106) e 1,5%, em peso, de terc-butilperoxi-2-etilexanoato (TBPEH). Adicionou-se

sílica gradualmente em grandes quantidades, e a base foi misturada durante 15 minutos para se conseguir um material homogêneo.

Prepararam-se membranas de amostra para testes de permeabilidade utilizando-se prensa térmica de laboratório (Enerpac) com molde espaçador redondo de 0,4 mm de espessura, Prensou-se o material entre revestimentos de liberação e placas de metal com pressão de óleo de 100 bar, a 120°C, durante seis minutos.

Prepararam-se placas para teste mecânico de forma assemelhada às amostras de permeabilidade, sendo que utilizou-se um espaçador diferente, em forma de retângulo (6.1 cm x 6.2 cm) com 2 mm de espessura.

Promoveu-se subsequentemente a pós-cura de películas de elastômero a 100°C e sob pressão de 10 mbar durante uma hora. Especialmente películas de Poli(D₄gAEE) de 2 mm de espessura alcançaram uma coloração um pouco amarelada durante a pós-cura.

Caracterização

20 *Análise de monômero com GC-MS*

Utilizou-se um equipamento de espectrometria de massa-cromatografia de gás (GC-MS) (Agilent Technologies) para caracterizar os monômeros sintetizados. Diluíram-se amostras em n-hexano (aproximadamente 0,1 mg/ml) e recolheram-se duas injeções a partir de cada amostra. Os rendimentos e pureza foram avaliados como % de área de picos de GC e as impurezas principais e produtos colaterais foram identificados a

partir dos espectros de MS, se necessário. A impureza maior em todas as experiências foi o material de partida, ciclotetrassiloxano de heptametila.

Análise de polímero com GPC

5 Determinaram-se número e massas molares de média de massa e polidispersividade a partir dos polímeros sintetizados utilizando-se cromatografia de permeação de gel (GPC). O equipamento de GPC usado consistiu de bomba (Waters 515), injetor (Waters
10 717Plus), RI-Detector (Waters 2414) e forno de coluna (Perkin-Elmer Model 101 LC Column Oven). A análise foi realizada com cinco colunas e padrões de polistireno. As massas molares foram determinadas sob uma faixa de 162 - 1000000 g/mol.

15 As amostras foram preparadas pela diluição de polímero em tolueno (J.T.Baker). Também foi usado tolueno como uma solução carreadora. O fluxo foi ajustado em 0,3 ml/minuto. Fez-se passar tolueno através do equipamento na noite antes da realização das medições para estabilizar o fluxo e para limpar as colunas
20 e injetor.

Análise de permeabilidade da droga

Realizaram-se medições de permeabilidade utilizando-se células de difusão representadas esquematicamente na Figura 3. O sistema consistiu de duas
25 câmaras de vidro similares, a célula doadora 1 e a célula receptora 2, circundadas por camisas de água 3 e equipadas com agitadores magnéticos 4. A célula

doadora 1 teve concentração saturada de estradiol em solução de ciclodextrina a 1% (número de referência 6). O estradiol espalhou-se através da membrana de elastômero 5 ajustada entre as células para a célula receptora 2 que continha uma solução (ciclodextrina 1%). As espessuras de membrana usadas foram de 0,2 e 0,4 mm, sendo cada membrana medida com precisão.

O tempo de teste foi de cinco dias, e todos os dias recolheram-se amostras de 2,8 µl proveniente da solução da célula receptora por meio do orifício de amostragem 7. Depois da amostragem, a quantidade de solução coletada foi repostada com ciclodextrina pura a 37°C. A temperatura foi mantida estável a 37°C com banho de água (Lauda) para simular as condições no corpo humano.

As amostras de solução coletadas foram analisadas quanto a estradiol por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC). Partindo-se dos resultados de concentração de HPLC, calcularam-se as permeações por traçado das concentrações medidas no sentido do tempo e encontrando-se a inclinação da linha de tendência linear dos pontos traçados.

Resistência à tração e alongamento

As amostras para medições de resistência à tração foram cortadas por matriz a partir de peças de elastômero prensadas com a espessura desejada (2 mm). As amostras de teste foram espécimes ISO 37 tipo 2. A resistência à tração foi medida utilizando-se o apare-

lho Monsanto T2000 com célula 100 N ou 1 kN. Anexou-se ao equipamento um extensímetro (Extensão de aferição 20 mm) para ter a capacidade de medir o alongamento. A taxa de extensão foi de 500 mm/minuto. Antes da análise
5 as amostras foram mantidas sob temperatura e umidade ambiente constantes durante 24 horas (23°C, 50%).

Material extraível

A quantidade de material extraível por hexano a partir do elastômero foi determinada por pesagem de 0,3 g do elastômero para o frasco de 30 ml e adicionando-se 20 ml de n-hexano. Realizaram-se três medições paralelas. As amostras foram sacudidas durante 24 horas sob temperatura ambiente e no dia seguinte decantou-se a solução de hexano. As amostras
10 sólidas foram enxaguadas com hexano novo uma vez mais e submetidas a secagem em forno a vácuo a 40°C e sob pressão mais baixa do que 10 mbar durante uma hora. Depois de secagem, as amostras foram estabilizadas
15 sob temperatura ambiente durante uma hora mais e, então, submetidas a pesagem. Os extraíveis foram calculados como percentagem de diferença de massas entre as amostras antes e depois do tratamento.
20

Adicionalmente, as extrações foram analisadas com GPC e GC (Agilent Technologies 6890 N Network GC System, FID detector) para se poder avaliar a quantidade de (D₄-D₆) cíclicos comuns na solução extraída e possíveis fragmentos maiores das espécies extraídas.
25

Resultados

Síntese e polímeros

Partindo-se de todos os quatro candidatos a monômeros derivados testados, dois foram eventualmente processados através de rota de síntese completa do monômero para o elastômero.

A síntese de polímero foi executada com êxito com D₄gAEE e D₄gBVE. As massas molares foram na sua maior parte da ordem de 140.000 g/mol.

10 *Permeabilidade das drogas*

A permeação visada foi dez vezes aquela do elastômero de referência, um PDMS não modificado. Na Figura 4 estão marcados os resultados das medições de permeação do estradiol para membranas de elastômero poli(D₄gAEE), poli(D₄gBVE) e PDMS de referência. O tempo em horas está ilustrado na abscissa e a quantidade de estradiol liberado em µg está ilustrada na ordenada. Os quadrados significam poli(D₄gAEE), os triângulos significam poli(D₄gBVE) e os losangos para o elastômero PDMS de referência.

Resistência à tração e alongamento

Os resultados das medições de resistência à tração e alongamento encontram-se expostos na Tabela 6. As primeiras amostras foram medidas sem pós-cura e com célula de 1 kN, enquanto outro conjunto das amostras foi analisado depois de pós-cura e com célula de 100 N. Os polímeros usados para amostras pós-curadas foram separados com unidade de destilação de

percurso curto mais efetiva.

Tabela 6

Polímero	pós-cura	Tensão/MPa	Alongamento
Poli(D ₄ gAEE)	não	2,8	190%
Poli(D ₄ gBVE)	não	2,3	158%
Poli(D ₄ gAEE)	sim	2,6	127%
Poli(D ₄ gBVE)	sim	3,2	132%

Material extraível

Os extraíveis foram medidos tanto com, como
5 sem, pós-cura. Os resultados encontram-se expostos na
Tabela 7. Os polímeros usados para amostras de pós-
curadas foram separados com unidade de destilação de
percurso curto mais efetivo.

Tabela 7

10

Polímero	pós-cura	material extraído, % em peso
Poli(D ₄ gAEE)	não	15,70%
Poli(D ₄ gBVE)	não	14,30%
Poli(D ₄ gAEE)	sim	11,50%
Poli(D ₄ gBVE)	sim	6,90%

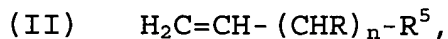
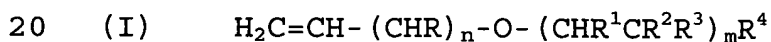
REIVINDICAÇÕES

1 - Uso de tocoferol, **caracterizado** por ser usado como co-catalisador na polimerização por abertura de anel de siloxanos cíclicos.

5 2 - Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por o dito tocoferol ser selecionado a partir do grupo que consiste de D'L- α -tocoferol, RRR- α -tocoferol, acetato de D'L- α -tocoferol e acetato de RRR- α -tocoferol.

10 3 - Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por o siloxano cíclico ser selecionado a partir do grupo que consiste de ciclotetrassiloxano de heptametila e ciclotetrassiloxano de tetrametila.

15 4 - Método para manufaturar polímeros de polissiloxano hidrófilo, **caracterizado** por compreender fazer-se reagir um siloxano cíclico que contém hidreto com uma molécula hidrófila que compreende uma ligação dupla de carbono-carbono que tem a fórmula geral (I) ou (II)



em que n é um inteiro de 0 a 4, m é um inteiro de 0 a 5, R, R¹, R², R³ e R⁴ são, cada um independentemente, hidrogênio ou um alquila C₁ a C₆, R⁵ é um grupo carbonila que contém hidrocarboneto saturado cíclico, na
25 presença de um primeiro catalisador, para obter um monômero, e polimerizar o dito monômero na presença de um segundo catalisador e tocoferol como um co-catalisador.

5 - Método, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** por o siloxano cíclico ser selecionado a partir do grupo que consiste de ciclotetrassiloxano de heptametila e ciclotetrassiloxano de tetrametila.

5 6 - Polissiloxano hidrófilo, **caracterizado** por ser obtido por meio do método da reivindicação 4.

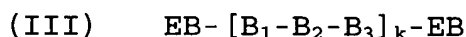
7 - Método para manufaturar um elastômero de siloxano hidrófilo, **caracterizado** por compreender a reticulação de um polissiloxano de acordo com a reivindicação 6 na presença de um catalisador de reticulação.

8 - Método, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** por o catalisador de reticulação ser selecionado a partir do grupo que consiste de catalisador de reticulação de peróxido e catalisador de reticulação de platina.

9 - Elastômero de siloxano hidrófilo, **caracterizado** por ser obtido por meio do método conforme definido na reivindicação 7.

10 - Elastômero de siloxano hidrófilo, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** por ser isento de platina.

11 - Polissiloxano hidrófilo, **caracterizado** por ter a fórmula (III)



25 em que

EB é um grupo bloqueador extremo, B_1 , B_2 e B_3 é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de uma cadeia de -Si-O- que compreende um grupo hidró-

filo e um grupo metila, uma cadeia -Si-O- que compreen-
de dois grupos metila e uma cadeia -SI-O- que compreen-
de um grupo vinila e um grupo metila,
os ditos B_1 , B_2 e B_3 são distribuídos aleatoriamente ao
5 longo da cadeia do polissiloxano, e k é um inteiro de
15 até 50 000, capaz de ser obtido pelo método de acor-
do com a presente invenção.

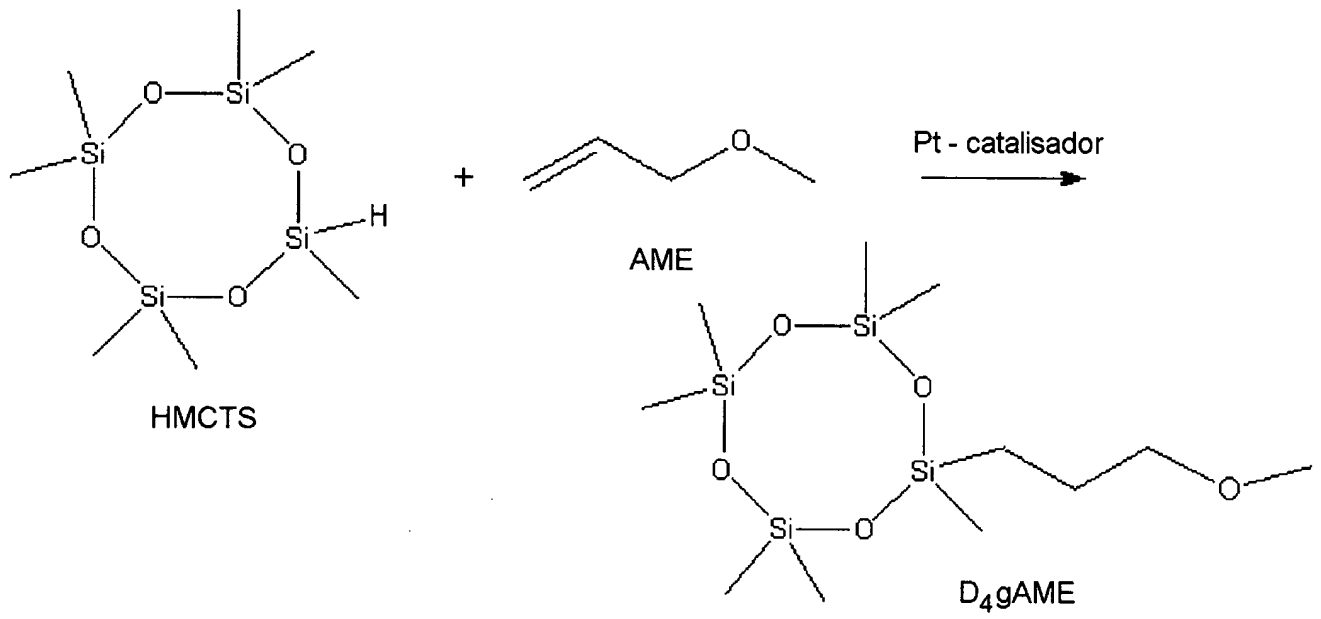


Fig. 1

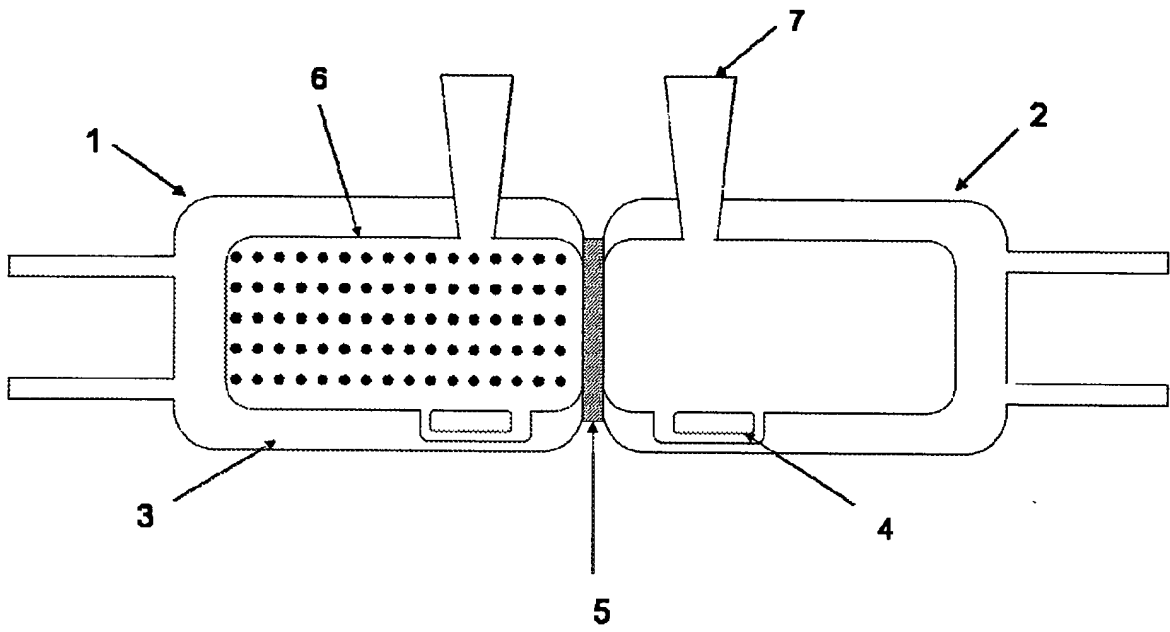


Fig. 3

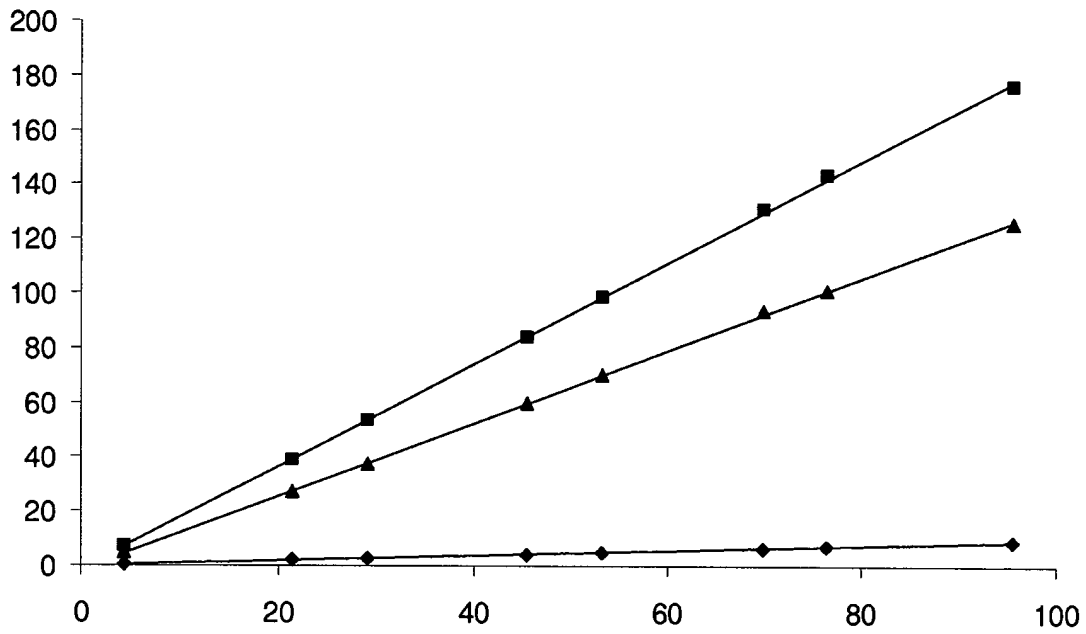


Fig. 4

RESUMOUSO DE TOCOFEROL COMO UM CO-CATALISADOR, MÉTODOS PARA
MANUFATURAR POLÍMEROS E ELASTÔMERO DE POLISSILOXANO HI-
DRÓFILO E POLISSILOXANO HIDRÓFILO RESULTANTE

5 Refere-se a presente invenção ao uso de tocofe-
rol como um co-catalisador na polimerização por abertu-
ra de anel de siloxanos cíclicos. A presente invenção
refere-se ainda a um método para manufaturar polissilo-
xanos hidrófilos, em que se faz reagir um siloxano cí-
10 clico que contém hidreto com uma molécula hidrófila que
compreende uma ligação dupla de carbono-carbono, que
tem a fórmula geral (I) $H_2C=CH-(CHR)_n-O-(CHR^1CR^2R^3)_mR^4$ ou
(II) $H_2C=CH-(CHR)_n-R^5$, em que n é um inteiro de 0 a 4,
m é um inteiro de 0 a 5, R, R¹, R², R³ e R⁴ são cada
15 um independentemente hidrogênio ou um alquila C₁ a C₆,
R⁵ é um grupo carbonila que contém hidrocarbonetos sa-
turados cíclicos, na presença de um primeiro catalisa-
dor para obter um monômero, e polimerizar o dito monô-
mero na presença de um segundo catalisador e tocoferol
20 como um co-catalisador.