

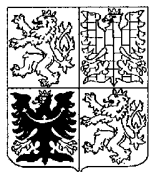
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4749

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/981506**

(33) Země priority: **FI**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.10.2001**
(Věstník č. 10/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/FI99/00511**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/00550**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 08 L 83/12

C 08 G 77/46

A 61 K 9/58

(71) Přihlašovatel:

LEIRAS OY, Turku, FI;

(72) Původce:

Jukarainen Harri, Turku, FI;

Markkula Tommi, Sale, GB;

Ala-Sorvari Juha, Turku, FI;

Lehtinen Matti, Piispanristi, FI;

Ruohonen Jarkko, Vanhalinna, FI;

(74) Zástupce:

Smola Josef Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Membrána nebo matrice pro řízení rychlosti permeace léků obsahující kompozici na bázi elastomerů siloxanu a způsob přípravy elastomeru

(57) Anotace:

Membrána nebo matrice pro řízení rychlosti permeace léku obsahující elastomerní kompozici na bázi siloxanu, jenž obsahuje alespoň jeden elastomer a případně zesíťovaný polymer, přičemž elastomerní kompozice obsahují poly(alkylenoxidové)skupiny, které jsou přítomny v elastomeru nebo polymeru jako alkoxy-zakončené rouby polysiloxanových jednotek nebo jako bloky, přičemž uvedené rouby nebo bloky jsou s polysiloxanovými jednotkami spojeny vazbami křemík-uhlík, nebo směs obou těchto forem. Způsob přípravy elastomerní kompozice, která má být použita v membráně nebo matici spočívá v tom, že a) vinylová funkční složka polymeru a hydridová funkční složka jsou zesíťovány v přítomnosti katalyzátoru, nebo b) polymerní složka je zesíťována v přítomnosti peroxidového katalyzátoru.

Membrána nebo matrice pro řízení rychlosti permeace léků obsahující kompozici na bázi elastomerů siloxanu a způsob přípravy elastomeru

Oblast techniky

Vynález se týká membrány nebo matrice určené pro řízení rychlosti permeace léků, kde tato membrána nebo matrice obsahuje kompozici na bázi elastomerů siloxanu, a způsobu přípravy této kompozice elastomerů.

Dosavadní stav techniky

Polysiloxany, zvláště poly(dimethylsiloxan) (PDMS), jsou velmi vhodné pro přípravu membrány nebo matrice regulující rychlost permeace léků v různých lékových formách, zvláště v implantátových a IU systémech. Polysiloxany jsou fyziologicky inertní, je skrze ně schopno penetrovat velké množství léků a zároveň mají požadované pevnostní charakteristiky.

Z literatury je známo, že přidání poly(ethylenoxidových) skupin, to jsou PEO skupiny, do PDMS polymeru může zvýšit rychlost permeace léků. Publikace KL Ullman et al., Journal of Controlled Release 10 (1989) 251-260, popisuje membrány připravené z blokového kopolymeru, který obsahuje PEO a PDMS a penetraci různých steroidů přes tyto membrány. Je zde také uvedeno, že zvýšené množství PEO v blokovém kopolymeru vede ke zvýšení penetrace hydrofilních steroidů, zatímco penetrace lipofilních steroidů klesá. Blokovaný kopolymer popsán v publikaci je velmi komplikovaný svou strukturou i přípravou a není tudíž vhodný pro extenzivnější průmyslovou produkci.

Podstata vynálezu

Úkolem vynálezu je poskytnout elastomerní kompozici, která je snadno připravitelná, přes kterou migrují léky žádoucí rychlostí, a která dává membráně požadované mechanické vlastnosti.

Dalším úkolem vynálezu je zvláště poskytnout takovou elastomerní kompozici, aby mohla být řízena rychlost permeace léků s hormonálním účinkem.

Vynález se tedy týká membrány nebo matrice určené pro řízení rychlosti permeace léků, přičemž membrána nebo matrice obsahuje elastomerní kompozici na bázi siloxanu obsahující alespoň jeden elastomer a případně nezesíťovaný polymer. Elastomerní kompozice podle vynálezu obsahuje poly(alkylenoxidové)skupiny, kde tyto poly(alkylenoxidové)skupiny jsou přítomny v elastomeru, nebo polymeru jako alkoxy skupinou zakončené rouby polysiloxanových jednotek,

nebo jako bloky, přičemž bloky, nebo rouby jsou připojeny k polysiloxanovým jednotkám vazbou křemík-uhlík, nebo jako směs těchto forem.

Vynález se také týká způsobu přípravy elastomerů na bázi siloxanu, které obsahují poly(alkylenoxidové) skupiny a jsou určeny pro použití v membránách nebo maticích pro řízení rychlosti permeace léků. Tento způsob je charakterizován tím, že a) vinylová funkční složka polymeru a hydridová funkční složka se propojí v přítomnosti katalyzátoru, nebo b) polymerní složka se propojí v přítomnosti peroxidového katalyzátoru.

Obecný popis elastomerní kompozice

Termín „elastomerní kompozice“ může znamenat jediný elastomer, kde polysiloxanové jednotky, které obsahují poly(alkylenoxidové)skupiny, jsou v uvedeném elastomeru přítomny.

Podle dalšího provedení vynálezu může být elastomerní kompozice tvořena dvěma elastomery, které jsou navzájem propleteny. V tomto případě první z elastomerů obsahuje poly(alkylenoxidové)skupiny takže tyto poly(alkylenoxidové)skupiny jsou přítomny v elastomeru buď jako alkoxy skupinou zakončené rouby polysiloxanových jednotek, nebo jako bloky, přičemž rouby, nebo bloky jsou k polysiloxanovým jednotkám připojeny vazbou křemík-uhlík. Poly(alkylenoxidové)skupiny mohou být rovněž přítomny jako směs obou zmíněných možností. Druhý elastomer může být elastomer na bázi siloxanu, s výhodou elastomer na bázi poly(dimethylsiloxanu). Tento druhý elastomer může případně také obsahovat poly(alkylenoxidové)skupiny. Tyto poly(alkylenoxidové)skupiny mohou být také přítomny jako alkoxy skupinou zakončené rouby poly(dimethylsiloxanových)skupin, nebo jako bloky, přičemž rouby, nebo bloky jsou k poly(dimethylsiloxanovým)jednotkám připojeny vazbou křemík-uhlík. Poly(alkylenoxidové)skupiny mohou být v tomto elastomeru rovněž přítomny jako směs obou zmíněných možností.

Ještě dalším provedením vynálezu může být elastomerní kompozice tvořena směsí, která obsahuje elastomer na bázi siloxanu, který je například tvořen z PDMS a alespoň jedním polysiloxanovým kopolymerem s přímým řetězcem, který obsahuje poly(alkylenoxidové)skupiny. V tomto případě jsou poly(alkylenoxidové)skupiny v tomto polymeru přítomny jako alkoxy skupinou zakončené rouby poly(dimethylsiloxanových)skupin, nebo jako bloky, přičemž rouby, nebo bloky jsou k poly(dimethylsiloxanovým)jednotkám připojeny vazbou křemík-uhlík. Poly(alkylenoxidové)skupiny mohou být v tomto elastomeru samozřejmě rovněž přítomny jako směs obou zmíněných možností. V tomto provedení vynálezu elastomer na bázi siloxanu může

také obsahovat poly(alkylenoxidové)skupiny, ve kterých jsou tyto poly(alkylenoxidové)skupiny přítomny v elastomeru buď jako alkoxy skupinou zakončené rouby poly(dimethylsiloxanových) skupin, nebo jako bloky, přičemž rouby, nebo bloky jsou k poly(dimethylsiloxanovým) jednotkám připojeny vazbou křemík-uhlík. Poly(alkylenoxidové) skupiny mohou být rovněž přítomny jako směs obou zmíněných možností.

Elastomerní kompozice může být samozřejmě rovněž tvořena dvěma navzájem propletenými elastomery, jak je uvedeno výše, a alespoň jedním polysiloxanovým kopolymerem s přímým řetězcem, který obsahuje poly(alkylenoxidové)skupiny.

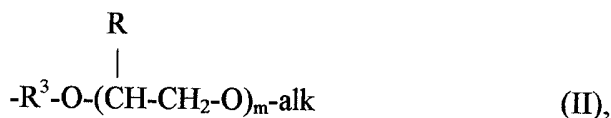
Poly(alkylenoxidové)skupiny v elastomerní kompozici mohou být například poly(ethylenoxidové)skupiny (PEO skupiny).

Polysiloxanové jednotky elastomerní kompozici jsou s výhodou skupiny obecného vzorce (I)



kde R' a R'' jsou

- z části volné skupiny, které jsou stejné nebo odlišné nižší alkylové skupiny nebo fenylové skupiny, přičemž mohou být substituované, nebo nesubstituované nebo alkoxy skupinou zakončené poly(alkylenoxidové) skupiny obecného vzorce (II)



kde alk je nižší alkylová skupina, s výhodou methyl, R je vodík, nebo nižší alkyl, m je 1 až 30, a R³ je přímá nebo větvená C₂-C₆ alkylová skupina,

-z části vazby, tvořené z vodíku nebo alkylenových skupin, na jiný polymerní řetězec v elastomeru

a

- případně částečně nezreagované skupiny, například vodík, vinyl, nebo vinylem zakončený alken,

a

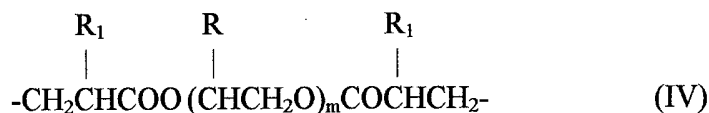
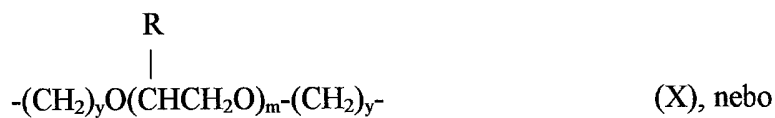
- q je 1 až 3000.

Termín „nižší alkyl“ znamená C₁-C₆ alkylové skupiny.

Výše zmíněné volné R' a R'' skupiny jsou s výhodou nižší alkylová skupina a výhodněji methyl.

Termín „poly(alkylenoxidová)skupina“ znamená, že uvedená skupina obsahuje alespoň dvě alkyletherové skupiny navzájem spojené.

Další výhodné provedení vynálezu, poly(alkylenoxid)skupiny jsou přítomny v elastomeru ve formě poly(alkylenoxidových) bloků vzorce X nebo IV



kde R je vodík, nižší alkyl, nebo fenyl,

R₁ je vodík, nebo nižší alkyl, y je 2 až 6, a m je 1 až 30.

Elastomerní kompozice s výhodou obsahuje plnidlo, například oxid křemičitý, aby tak membrána získala dostatečnou pevnost.

Slovo „membrána“ znamená to stejné jako slovo film.

Obecný popis způsobu přípravy elastomerní kompozice

Podle výhodného provedení vynálezu se nový elastomer připraví zesíťováním polymerní složky s vinylovými funkčními skupinami a siloxanové složky s hydridovými funkčními skupinami v přítomnosti katalyzátoru.

Zesíťováním se myslí adiční reakce hydridové funkční skupiny siloxanu na dvojnou vazbu uhlík-uhlík polymerní komponenty s vinylovými funkčními skupinami.

Podle jiného provedení vynálezu se elastomer připraví zesíťováním polymeru v přítomnosti peroxidového katalyzátoru. V tomto případě vinylové a methylové skupiny navzájem reagují za vzniku vazeb uhlík-uhlík. Příčné vazby mohou být rovněž tvořeny mezi dvěma methylovými skupinami nebo mezi dvěma vinylovými skupinami.

Pro zesíťování jsou množství složek s výhodou voleny tak, že molární množství hydridů a dvojných vazeb je alespoň jedna.

Polymerní složka s vinylovými funkčními skupinami může být

a) polysiloxan s vinylovými funkčními skupinami obecného vzorce V



kde R' a R'' jsou stejné nebo odlišné nižší alkyly nebo fenylly, přičemž mohou být substituované nebo nesubstituované, a kde některé ze substituentů R' a/nebo R'' byly substituovány vinylovými skupinami a r je 1 až 27 000, nebo

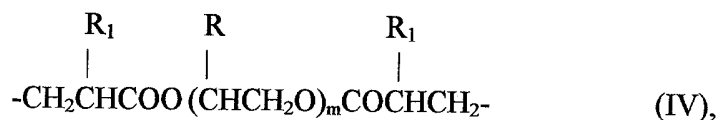
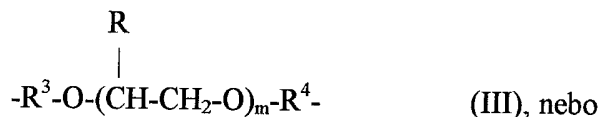
b) alkenylem zakončený blokový kopolymer na bázi polysiloxanu obecného vzorce VI

$T(AB)_xAT$ (VI), kde

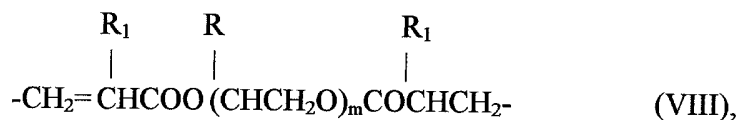
A je $-(SiR'R''O)_qSiR'R''-$ (I),

kde R' a R'' jsou stejné nebo odlišné nižší alkyly nebo fenylly, přičemž mohou být substituované nebo nesubstituované;

B je poly(alkylenoxid) obecného vzorce III nebo IV



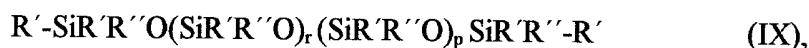
a T je



kde

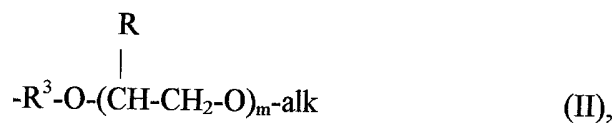
R je vodík nebo nižší alkyl nebo fenyl, R_1 je vodík nebo nižší alkyl, R^3 a R^4 jsou stejné nebo odlišné, přímé nebo větvené C_2-C_6 alkylénové skupiny, R^1 je přímá nebo větvená C_2-C_6 alkylénové skupina, m je 1 až 30, q je 1 až 3000, a x je 0 až 100 nebo

c) polysiloxanový kopolymer s vinylovými funkčními skupinami obecného vzorce



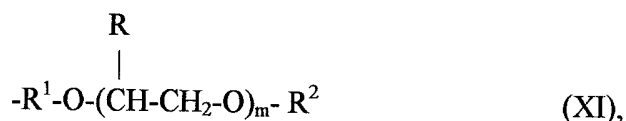
kde v prvním bloku jsou R' a R'' stejné nebo odlišné, nižší alkyly nebo fenylly, přičemž mohou být substituované, nebo nesubstituované, a kde některé ze substituentů R' a/nebo R'' jsou substituovány vinylovými skupinami a r je 1 až 27 000, a

kde ve druhém bloku R' je nižší alkyl, nebo alkoxy skupinou zakončená poly(alkylenoxidová) skupina obecného vzorce



kde alk je nižší alkylová skupina, s výhodou methyl, R je vodík nebo nižší alkyl, a R³ je přímá, nebo větvená C₂-C₆ alkylová skupina, m je 1 až 30, nebo R' je fenylová skupina, a potom alkylová nebo fenylová skupina mohou být substituované nebo nesubstituované, a R'' je nižší alkyl nebo fenyl, kde alkylová nebo fenylová skupina mohou být substituované nebo nesubstituované, a q je 1 až 5000, nebo

d) α,ω -dialkenyl poly(alkylenoxid) obecného vzorce XI



kde R¹ a R² jsou stejné nebo odlišné, přímé nebo větvené C₂-C₆ alkenylové skupiny, R je vodík nebo nižší alkyl, a m je 1 až 30, nebo

e) kompozice alepoň dvou z výše uvedených složek a) až d).

Pokud je obecný vzorec polysiloxanového kopolymeru s vinylovými funkčními skupinami, v souladu s výše uvedeným popisem, R'-SiR''O(SiR''O)_r(SiR''O)_pSiR''-R', je třeba poznamenat, že tento obecný vzorec je jedním z případů úplného vzorce, ve kterém se bloky v sobě následujících závorkách mohou vyskytovat v jakémkoli vzájemném pořadí. Dále je výhodné, aby jak vinylová skupina, tak výše uvedená alkoxy zakončená poly(alkylenoxidová)skupina nebyly připojeny k témuž Si atomu.

Hydridovou funkční složkou může být

a) siloxan s hydridovými funkčními skupinami, která může mít řetězec přímý, ve tvaru hvězdy, větvený nebo cyklický, nebo

b) hydridem zakončený blokový kopolymer na bázi siloxanu obecného vzorce XII

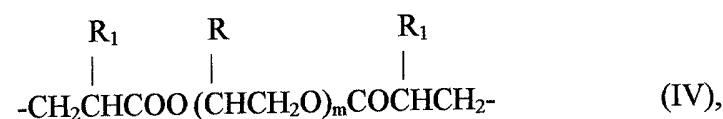


kde



kde R' a R'' jsou stejné nebo odlišné nižší alkyly nebo fenyl, přičemž mohou být substituované nebo nesubstituované;

B je poly(alkylenoxid) vzorce III nebo IV



kde

R je vodík, nižší alkyl nebo fenyl, R₁ je vodík nebo nižší alkyl, R³ a R⁴ jsou stejné nebo odlišné, přímé nebo větvené C₂-C₆ alkylové skupiny, m je 1 až 30, q je 1 až 3000, a x je 0 až 100, nebo

c) směs výše uvedených složek a) a b).

Podle dalšího provedení vynálezu siloxanový kopolymer s hydridovými funkčními skupinami s přímým řetězcem, a v tomto případě je jeho obecný vzorec V



kde R' a R'' stejné nebo odlišné, nižší alkyly nebo fenyl, přičemž mohou být substituované nebo nesubstituované, a kde některé ze substituentů R' a/nebo R'' jsou substituovány vodíkem a r je 1 až 27 000.

Polymerní složka s vinylovými funkčními skupinami může obsahovat plnidlo, s výhodou oxid křemičitý.

Katalyzátory, které jsou použity pro zesíťování, jsou s výhodou kovové katalyzátory, nejlépe komplexy platiny v alkoholu, xylynu, divinylsiloxanu nebo cyklickém vinylsiloxanu. Zvláště výhodným katalyzátorem je Pt-(0)-divinyltetramethyl disiloxanový komplex.

Elastomerní kompozice vytvořená ze dvou elastomerů je připravována tak, že je nejprve vytvořen první elastomer, zatímco druhý elastomer je vytvořen zesíťováním v přítomnosti prvního elastomeru. Druhý elastomer tak pronikne do prvního elastomeru.

Elastomerní kompozice, která obsahuje elastomer a polymer s přímým řetězcem, je připravena například smícháním polymerní složky s vinylovou funkční skupinou, složky s hydridovou funkční skupinou a polymerem, který neobsahuje žádné vinylové nebo hydridové skupiny. Při zesíťování polymerní složka s vinylovou funkční skupinou a složka s hydridovou funkční skupinou vytvoří elastomer, ale polymerní složka, která neobsahuje uvedené funkční skupiny se neúčastní síťovací reakce, ale zůstává ve formě přímého řetězce uvnitř elastomeru.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je dále popsán podrobněji v příkladech.

Byly připraveny elastomerní kompozice různých typů (A až J). Pro většinu elastomerních směsí byly připraveny různé směsi, které se navzájem lišily množstvím PEO. Elastomerní membrány představují různé kompozice, jenž byly testovány vzhledem na rychlost permeace různých látek.

Příprava elastomerních kompozicích

V elastomerních kompozicích A až H popsáných níže je pro zesíťování použita adiční reakce mezi vinylovými skupinami a silylhydridovými skupinami za vzniku síťové struktury. Siloxanový polymer s hydridovými funkčními skupinami sloužící jako síťovací činidlo obsahující alespoň dvě Si-H skupiny, které reagují s dvojnou vazbou uhlík-uhlík polymeru, jenž má být síťován. Membrány tvořené elastomerní kompozicí I a J byly připraveny za použití peroxidů, jako katalyzátorů, pro zesíťování, a v tomto případě reagují vinylové nebo methylové skupiny za vzniku vazeb uhlík-uhlík. Ve všech typech kompozic, kromě kompozic typu A, D, F a H, byla nejprve připravena základní polymerní směs tak, že polymery obsahující vinylové skupiny a plnidla, nebo polymery s vinylovými skupinami obsahující plnidla byly smíchány dohromady. Použitým plnidlem byl oxid křemičitý. Kompozice typů A, D, F a H obsahují vždy pouze jeden polymer s vinylovými funkčními skupinami a jsou tedy samotnými základními polymery. Základní směsi polymerů byly rozděleny na části I a II. Katalyzátor byl přidán k části I a síťovací činidlo a inhibitor k části II. Části I a II byly smíchány těsně před zesíťováním. Získaná směs byla zesíťována za teploty, která byla vyšší než rozkladná teplota inhibitoru, a při které síťovací reakce probíhá žádoucí rychlostí.

Směs může být připravena také přímo v jednom kroku a v tomto případě jsou složky přidávány v následujícím pořadí: vinylové skupiny obsahující polymery, inhibitor, katalyzátor a síťovací činidlo.

Následující tabulka popisuje elastomerní membrány z různých typů kompozic a jejich vstupní složky.

Tabulka 1

Typ směsi	Polymery obsahující v základní polymerní směsi vinylové skupiny.	Síťovací činidlo
A	α,ω -divinylether poly(ethylenoxid) - -poly(dimethylsiloxan) multi-blokový kopolymer (PEO(-PDMS-PEO) _n)	siloxan s hydridovými funkčními skupinami
B	PEO-(PDMS-PEO) _n a siloxanový polymer obsahující plnidlo	siloxan s hydridovými funkčními skupinami
C	PEO-(PDMS-PEO) _n společně nebo zvlášť se siloxanovým polymerem, který neobsahuje plnidlo	α,ω -bis(dimethylsilylhydrid)- -poly(dimethylsiloxan)- -poly(ethylenoxide) multi-blokový kopolymer (PDMS-(PEO-PDMS) _n) společně nebo zvlášť se siloxanem s hydridovými funkčními skupinami
D	α,ω -divinylether poly(ethylenoxid) (PEODIVI)	siloxan s hydridovými funkčními skupinami
E	PEODIVI se siloxanovým polymerem, který neobsahuje plnidlo	siloxan s hydridovými funkčními skupinami
F	PEO-roubovaný dimethylsiloxanmethyl-vinylsiloxanový kopolymer (PDMS-PEO roubovaný kopolymer)	siloxan s hydridovými funkčními skupinami
G	PDMS-PEO roubovaný kopolymer se siloxanovým polymerem, který neobsahuje	siloxan s hydridovými funkčními skupinami

	plnidlo	
H	α,ω -diallylether poly(ethylenoxid) - poly(dimethylsiloxan) multi-blokový kopolymer (APEO(-PDMS-APEO) _n)	siloxan s hydridovými funkčními skupinami
I	PEO-(PDMS-PEO) _n se siloxanovým polymerem, který neobsahuje, nebo neobsahuje plnidlo	peroxid
J	PDMS-PEO roubovaný kopolymer společně nebo zvlášť se siloxanovým polymerem, který neobsahuje, nebo neobsahuje plnidlo	peroxid

Příklad 1

Elastomerní membrána z kompozice typu A

Složky použité pro přípravu elastomerní membrány:

- α,ω -divinylether PEO-PDMS blokový kopolymer, kde množství PEO bylo 27,0 hmotn.% a obsah vinylu byl 0,186 mmol/g.
- platinový katalyzátor Silopren U Katalysatoren Pt-D (Bayer AG), který obsahuje komplex platina-siloxan ve vinyl obsahující siloxanové matici. Obsah platiny byl 1 hmotn.% a obsah vinylu byl 0,5 mmol/g.
- Síťovací činidlo kopolymer α,ω -di(trimethylsilyl)dimethylsiloxan-hydromethylsiloxan (DMS-HMS) Silopren U Vernetzer 730 (Bayer AG) s obsahem Si-H 7,1 mmol/g, molární hmotnost 2800 g/mol a poměr DMS skupin a HMS skupin je 1:1.
- inhibitor 1-ethinyl-1-cyklohexanol (ETCH, Aldrich) s rozkladnou teplotou 40 °C.

PEO(-PDMS-PEO)_n, který byl použit jako počáteční látka, byl připraven následujícím způsobem:

Do trojhrdlé baňky bylo naváženo 50 g bezvodého α,ω -divinylether poly(ethylenoxidu) (PEODIVI) o molární hmotnosti 268 g/mol. Do stejné nádoby bylo dále odváženo 129,87 g α,ω -bis(trimethylsilylhydrid) poly(dimethylsiloxanu) (PDMSDIH, $M_n = 717$ g/mol) a 30 hmotn.%

toluenu vysušeného destilací. Jelikož jsou v reakční směsi vinylové skupiny přítomny v nadbytku (3%) jsou v konečném produktu vinylové skupiny na obou jeho koncích, což je nezbytné pro následnou síťovací reakci. Reakční směs byla míchána na magnetické míchače rychlostí 200 otáček za minutu, do reakce byl přiváděn suchý kyslík, aby se zabránilo deaktivaci katalyzátoru. Reakční směs byla zahřáta na 50 °C a přes septum byl přidán katalyzátor (Pt(0)divinyl-tetramethyl disiloxanový komplex). Množství platiny bylo 30 ppm vzhledem k množství reaktantů. Polymerizace byla monitorována pomocí IR, dokud nebyla reakce ukončena (zmizení Si-H píku při 2130 cm⁻¹), což trvalo přibližně 4 hodiny. Po polymerizaci byl toluen z roztoku oddestilován zvýšením teploty na 65 °C a snížením tlaku na 0,5 kPa po dobu 1 hodiny.

Při přípravě elastomeru byly nejprve připraveny dvě směsi, to je části I a II. Část I obsahovala PEO-(PDMS-PEO)_n a platinový katalyzátor. Část II obsahovala PEO-(PDMS-PEO)_n, síťovací činidlo a inhibitor. Části I a II byly smíchány těsně před síťováním.

Množství složek v kompozici pro síťování bylo v tomto případě následující:

- základní polymer PEO-(PDMS-PEO)_n 94,87 hmotn. %
- platinový katalyzátor 0,1 hmotn. %
- síťovací činidlo 5,00 hmotn. %
- inhibitor 0,03 hmotn. %

Část I byla připravena pomocí mixéru. Do nádoby mixéru byla odváženo 5,489 g základního polymeru a 0,011 g platinového katalyzátoru. Složky byly míchány, dokud směs nebyla homogenní.

Síťovací činidlo a inhibitor byly smíchány před přimícháním do části II. Směs síťovacího činidla a inhibitoru byla připravena odvážením 0,059 g ETCH a 9,941 g Siloprenu U Vernetzer 730 do skleněné nádoby a mícháním této směsi na vodní lázni při 37 °C, dokud se ETCH úplně nerozpustí v síťovacím činidle. Množství inhibitoru ve směsi bylo 0,59 hmotn. %.

Část II byla připravena pomocí mixéru. Plášť nádoby mixéru byl zchlazen prouděním vody pod laboratorní teplotu, takže vzestup teploty způsobený třením nezpůsobil překročení teploty rozkladu inhibitoru. Do nádoby mixéru bylo naváženo 4,947 g PEO-PDMS blokového kopolymeru a 0,553 g směsi síťovacího činidla a inhibitoru. Složky byly míchány, dokud nebyla směs homogenní.

Části I a II byly smíchány těsně před síťováním a to vnesením 5 g části I a 5 g části II do nádoby mixéru. Složky byly míchány, dokud nebyla směs homogenní. Směs byla vyjmuta a umístěna ve vakuu, aby byly odstraněny vzduchové bublinky. Byly odváženy čtyři 2 g dávky směsi a následně zesíťovány při lisování za horka.

Odvážená směs byla umístěna mezi dvě FEP oddělovací membrány do středu kruhové formy o tloušťce 0,4 mm a vnitřním průměru 8 cm. Směs spolu s formami a FEP membránami byla umístěna mezi kompresní povrchy lisu pro lisování za horka, přičemž uvedené kompresní povrchy byly zahřáty na 115 °C. Povrchy byly navzájem stlačeny a ponechány stlačené při tlaku 20 MPa 5 minut. Poté byl tlak uvolněn membrány byly ponechány 24 hodin, aby se samovolně ochladily na pokojovou teplotu. Z membrány byly pomocí razidla vystříženy kruhové kousky o průměru 22 mm.

Příklad 2

Elastomerní membrána z kompozice typu B

Složky použité pro přípravu elastomerní membrány:

- PEO(-PDMS-PEO)_n stejný jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že množství PEO bylo zvýšeno na 28,0 hmotn.% a obsah vinylu na 0,24 mmol/g zvýšením podílu PEODIVI při syntéze blokového kopolymeru.

- Katalyzátor, síťovací činidlo a inhibitor byly stejné jako v příkladu 1.

Siloxanovým polymerem obsahujícím plnidlo byl dimethylsiloxan-vinylmethylsiloxan (DMS-VMS) kopolymer obsahující oxid křemičitý jako plnidlo o molární hmotnosti $M_n = 400\,000$ g/mol. Obsah vinylů ve směsi byl 0,011 mmol/g. V polymeru bylo 36 hmotn.% oxidu křemičitého povrchově upraveného α,ω -bis(trimethylhydroxysilyl)poly(dimethylsiloxan) ($M = 520$ g/mol), který byl ve směsi přítomen v množství 12 hmotn.% .

Množství složek v kompozici pro síťování bylo v tomto případě následující:

-PEO(-PDMS-PEO)_n 32,8 hmotn.%

-DMS-VMS kopolymer obsahující oxid křemičitý jako plnidlo, 60,9 hmotn.%

-platinový katalyzátor 0,1 hmotn.%

-síťovací činidlo 6,19 hmotn.%

-inhibitor 0,03 hmotn.%

Nejprve byla v nádobce mixéru připravena směs základního polymeru. Bylo odváženo 4,2 g PEO(-PDMS-PEO)_n blokového kopolymeru a 7,8 g DMS-VMS kopolymeru obsahujícího oxid křemičitý jako plnidlo. Složky byly míchány, dokud nebyla směs homogenní.

Část I byla připravena stejně jako v příkladu 1.

Stejně jako v příkladu 1 byly síťovací činidlo a inhibitor smíchány před zamícháním do části II, s tím rozdílem, že odvážené množství ETCH bylo 0,048 g a Siloprenu U Vernetzer 730 bylo 9,952 g. Množství inhibitoru ve směsi bylo 0,48 hmotn.%.

Část II byla připravena stejně jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že navážka základní polymerní směsi byla 4,816 g a směsi síťovacího činidla a inhibitoru bylo 0,684 g.

Části I a II byly smíchány stejně jako v příkladu 1. Byly odváženy čtyři dávky směsi po 2,1 g a byly následně zesíťovány při lisování za horka, jako v příkladu 1.

Příklad 3

Elastomerní membrána z kompozice typu C

Složky použité pro přípravu elastomerní membrány:

- PEO(-PDMS-PEO)_n stejný jako v příkladu 2. Katalyzátor a inhibitor byly stejné jako v příkladu 1 a 2.
- Kopolymer dimethylsiloxan-vinylmethylsiloxan (DMS-VMS) obsahující jako plnidlo oxid křemičitý byl stejný jako v příkladu 2.
- Použitým síťovacím činidlem byl PDMS-(-PEO-PDMS)_n kopolymer s obsahem Si-H 0,26 mmol/g a množství PEO bylo 23,6 hmotn.%.

Uvedené síťovací činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Do trojhrdlé baňky bylo naváženo 40 g bezvodého α,ω -divinylether poly(ethylenoxidu) (PEODIVI) o molární hmotnosti 246,3 g/mol. Do stejné nádoby bylo dále odváženo 129,4 g α,ω -bis(dimethylsilylhydrid) poly(dimethylsiloxanu) (PDMSDIH, $M_n = 717$ g/mol) a 30 hmotn.% toluenu vysušeného destilací. Jelikož jsou v reakční směsi dimethylsilylhydridové skupiny přítomny v nadbytku (10 %) jsou v konečném produktu dimethylsilylhydridové skupiny na obou jeho koncích. Reakční směs byla míchána na magnetické míchačce rychlostí 200 otáček za minutu, do reakce byl přiváděn suchý kyslík, aby se zabránilo deaktivaci katalyzátoru. Reakční směs byla zahřáta na 50 °C a přes septum byl přidán katalyzátor (Pt(0)divinyl-tetramethylsiloxanový komplex). Množství platiny bylo 30 ppm vzhledem k množství reaktantů. Polymerizace byla monitorována pomocí IR, dokud nebyla reakce ukončena (zmizení vinylového píku při 1600 cm⁻¹), což trvalo přibližně 4 hodin. Po polymerizaci byl toluen z roztoku oddestilován zvýšením teploty na 65 °C a snížením tlaku na 0,5 kPa po dobu 1 hodiny.

Množství složek v kompozici pro síťování bylo v tomto případě následující:

- PEO(-PDMS-PEO)_n 1,10% hmotnosti
- DMS-VMS kopolymer obsahující oxid křemičitý jako plnidlo, 85,50 hmotn.%
- platinový katalyzátor 0,1 hmotn.%
- síťovací činidlo α,ω -bis-(dimethylsilylhydrid) PEO-DMS 13,27 hmotn.%

-inhibitor 0,03 hmotn. %

Nejprve byla v nádobce mixéru připravena směs základního polymeru. Bylo odváženo 0,15 g α,ω -divinyl ether PEO-PDMS blokového kopolymeru a 11,85 g DMS-VMS kopolymeru obsahujícího oxid křemičitý jako plnidlo. Složky byly míchány, dokud nebyla směs homogenní.

Část I byla připravena stejně jako v příkladu 1. Stejně jako v příkladu 1 byly síťovací činidlo a inhibitor smíchány před zamícháním do části II, s tím rozdílem, že odvážené množství ETCH bylo 0,022 g a bylo naváženo PDMS-(PEO-PDMS)_n blokového kopolymeru 9,978 g na místo přípravku Vernetzer 730. Množství inhibitoru ve směsi bylo 0,22 hmotn. %.

Část II byla připravena stejně jako v příkladu I, s tím rozdílem, že navážka základní polymerní směsi byla 4,04 g a směsi síťovacího činidla a inhibitoru bylo 1,46 g.

Části I a II byly smíchány stejně jako v příkladu I. Byly odváženy čtyři dávky směsi po 2,1 g a byly následně zesíťovány při lisování za horka, jako v příkladu 1.

Příklad 4

Elastomerová membrána ze směsi typu D

Složky použité pro přípravu elastomerové membrány:

- α,ω -divinylether poly(ethylenoxid) (PEODIVI) (polyethylenglykol divinylether, Aldrich, $M_n = 240$ g/mol). Obsah vinylových skupin zjištěný titrací byl 7,4 mmol/g.
- Katalyzátor Gelest SIP 6831.0, platina-siloxanový komplex v xyleny, obsah platiny je 2,25% hmotnosti.
- Síťovací činidlo a inhibitor byly stejné jako v příkladu 1.

Množství složek ve směsi pro síťování bylo v tomto případě následující:

- PEODIVI 52,231 hmotn. %
- platinový katalyzátor 0,045 hmotn. %
- síťovací činidlo 47,694 hmotn. %
- inhibitor 0,030 hmotn. %

Nejprve byla stejně jako v příkladu 1 připravena směs síťovacího činidla a inhibitoru, s tím rozdílem, že navážka inhibitoru byla 0,0063 g a síťovacího činidla 9,9937 g. Množství inhibitoru ve směsi bylo 0,063% hmotnosti.

PEODIVI (5,2231 g) a 0,0045 g platinového katalyzátoru bylo smícháno ve skleněné baňce. Poté bylo do směsi zamícháno 4,772 g směsi síťovacího činidla a inhibitoru.

Do plochých hliníkových forem bylo odváženo 9 dávek směsi po 0,8 g, kde tyto formy měly poloměr 5 cm a na dnech FEP membrány. Formy byly umístěny na 15 minut do vakua 10 kPa při 115 °C. Ze získaného elastomeru byly vystříženy testovací kroužky.

Příklad 5

Elastomerní membrána z kompozice typu E

Složky použité pro přípravu elastomerní membrány:

- PEODIVI, stejné jako v příkladu 4.
- DMS-VMS kopolymer, stejný jako v příkladu 2.

Katalyzátor, síťovací činidlo a inhibitor byly stejné jako v příkladu 1.

Množství složek ve směsi pro síťování bylo v tomto případě následující:

- PEODIVI 11,37 hmotn. %
- DMS-VMS kopolymer 64,46 hmotn. %
- platinový katalyzátor 0,1 hmotn. %
- síťovací činidlo 24,03 hmotn. %
- inhibitor 0,03 hmotn. %

Nejprve byla stejně jako v příkladu 1 připravena směs síťovacího činidla a inhibitoru, s tím rozdílem, že navážka inhibitoru byla 0,0125 g a síťovacího činidla 9,9875 g. Množství inhibitoru ve směsi bylo 0,125 hmotn. %.

PEODIVI (1,138 g) a 6,446 g DMS-VMS kopolymer bylo smícháno v nádobce mixéru. Poté bylo přidáno 0,01 g platinového katalyzátoru a směs byla mixována dokud nebyla homogenní. Poté bylo do směsi zamícháno 2,406 g směsi síťovacího činidla a inhibitoru a směs byla mixována dokud nebyla homogenní.

Čtyři dávky po 2,1 g směsi byly následně zesíťovány při lisování za horka stejně jako v příkladu 1.

Příklad 6

Elastomerní membrána připravená ze směsi typu F

Složky použité pro přípravu elastomerové membrány:

- PDMS -PEO roubovaný kopolymer, kde obsah vinylu byl 0,0743 mmol/g a množství PEO bylo 1,28 hmotn. %
- Katalyzátor, síťovací činidlo a inhibitor byly stejné jako u směsi A.

PDMS-PEO roubovaný kopolymer byl připraven následujícím způsobem:

Bylo naváženo 600 g oktamethyl cyklotetrasiloxanu (D_4), 9,28 g poly(dimethylsiloxan)-poly(ethylenoxidu) roubovaného kopolymeru (Gelest, DBE-821, obsahujícího 80 hmotn.% PEO), 6,18 g dimethylvinylsilylem na konci blokovaného PDMS (blokátor konců, Bayer Silopren U2) a 3,1 g tetramethyl tetravinylcyklotetrasiloxanu. Reaktor byl naplněn dusíkem a byly do něj vneseny odvážené chemikálie a bylo zapnuto míchání. Teplota v reaktoru byla zvýšena na 135 °C a do reakční směsi byl přidán katalyzátor (kalium siloxanolát, 0,9 ml, 20 ppm K^+). Viskozita reakční směsi se začala rychle zvyšovat a 1 hodinu po přidání katalyzátoru bylo možné katalyzátor deaktivovat zvýšením tlaku v reaktoru na 200 kPa po dobu 15 minut pomocí oxidu uhličitého. Poté byla ze směsi za pomoci destilace (1 kPa, 30 minut, 135 °C) získána světlá cyklická sloučenina (13 hmotn.%). Produkt $M_n = 190\,000$ g/mol.

Množství složek v kompozici pro síťování bylo v tomto případě následující:

- základní polymer PDMS-PEO roubovaný kopolymer, 96,10 hmotn. %
- platinový katalyzátor 0,5 hmotn.%
- síťovací činidlo 3,06 hmotn.%
- inhibitor 0,34 hmotn.%

Smíchání síťovacího činidla a inhibitoru bylo provedeno stejně jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že odvážené množství ETCH bylo 1,0 g a Siloprenu U Vernetzer 730 bylo naváženo 9,0 g. Množství inhibitoru ve směsi bylo 10 hmotn.%.

Bylo smícháno 9,61 g PDMS-PEO roubovaného kopolymeru a 0,05 g platinového katalyzátoru. Bylo přidáno 0,34 g směsi síťovacího činidla a inhibitoru a směs byla míchána, dokud nebyla homogenní.

Čtyři dávky po 2,1 g směsi byly odváženy a následně zesíťovány při lisování za horka stejně jako v příkladu 1.

Příklad 6

Elastomerní membrána připravená z kompozice typu G

Složky použité pro přípravu elastomerní membrány:

- PDMS -PEO roubovaný kopolymer byl stejný jako v příkladu 6.
- DMS-VMS kopolymer byl stejný jako v příkladu 2.
- katalyzátor, síťovací činidlo a inhibitor byly stejné jako v příkladu 1.

Množství složek v kompozici pro síťování bylo v tomto příkladu následující:

- PDMS-PEO roubovaný kopolymer, 26,75 hmotn. %
- DMS-VMS kopolymer 72,31 hmotn. %
- platinový katalyzátor 0,10 hmotn. %
- síťovací činidlo 0,81 hmotn. %
- inhibitor 0,03 hmotn. %

Smíchání síťovacího činidla a inhibitoru bylo provedeno stejně jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že odvážené množství ETCH bylo 0,36 g a Siloprenu U Vernetzer 730 bylo naváženo 9,64 g. Množství inhibitoru ve směsi bylo 3,6 hmotn. %.

Bylo smícháno 2,675 g PDMS-PEO roubovaného kopolymeru a 7,231 g DMS-VMS kopolymeru obsahujícího plnidlo. Bylo přidáno 0,01 g platinového katalyzátoru a směs byla míchána, dokud nebyla homogenní. Dále bylo přidáno 0,084 g směsi síťovacího činidla a inhibitoru a směs byla míchána, dokud nebyla homogenní.

Čtyři dávky po 2,1 g směsi byly odváženy a následně zesíťovány při lisování za horka stejně jako v příkladu 1.

Příklad 8

Elastomerní membrána připravená z kompozice typu H

Složky použité pro přípravu elastomerní membrány:

- APEO(-PDMS-APEO)_n, kde množství PEO bylo 10,3 hmotn. % a obsah vinylu byl 0,063 mmol/g.
- katalyzátor byl stejný jako v příkladu 4.
- inhibitor byl stejný jako v příkladu 1.
- síťovacím činidlem byl DMS-HMS kopolymer, který obsahoval 22,5 hmotn. % methylhydridsiloxanových skupin (Gelest).

APEO(-PDMS-APEO)_n byl připraven následujícím způsobem:

Do trojhrdlé baňky byl navážen bezvodý α,ω -diallylpoly(ethylenoxid) (PEODIAL) o molární hmotnosti 520 g/mol, který byl připraven adaptací postupu uvedeného v publikaci Mei-Hui, Yang, Laing-Jong, Li, a Tsang-Feng, Ho, Synthesis and Characterization of polymethylsiloxan/poly(ethylenglykol) monomethylether kopolymerů, J. Ch. Colloid & Interface Soc. 3(17), 1994, 19-28 a α,ω -bis(dimethylsilylhydrid)poly(dimethylsiloxan) (PDMSDIH, $M_n = 6000$ g/mol). Množství PEODIL bylo 1,38 g ($M_n = 520$ g/mol, 5,28 mmol allylových skupin) a množství PDMSDIH bylo 12 g (4,8 mmol hydridových skupin), obsah allylových skupin byl o

10 % větší než hydridových skupin. Tak je zajištěno získání α,ω -diallyl zakončeného konečného produktu. Do stejné nádoby bylo dále odváženo 45 hmotn.% reakční směsi toluenu (7,2 g). Reakční směs byla míchána na magnetické míchače rychlostí 200 otáček ua minutu, směsí byl probubláván suchý kyslík, aby se zabránilo deaktivaci katalyzátoru. Reakční směs byla zahřáta na 60 °C. Poté byl přes septum byl přidán katalyzátor (Pt(0)divinyl-tetramethylsiloxanový komplex) a to opatrně po kapkách. Množství platiny bylo 50 ppm vzhledem k množství reaktantů. Polymerizace probíhala asi 6 hodin, přičemž byla monitorována pomocí IR dokud nebyla reakce ukončena (zmizení píku Si-H při 2130 cm^{-1}). Pro odstranění toluenu pomocí destilace byla teplota zvýšena na 65 °C a tlak snížen na 0,5 kPa na 30 minut.

Množství složek ve směsi v tomto příkladu bylo následující:

- APEO(-PDMS-APEO)_n 94,68 hmotn. %
- platinový katalyzátor 0,5 hmotn. %
- síťovací činidlo 4,7 hmotn. %
- inhibitor 0,12 hmotn. %

Bylo smíchány 3,0 g APEO(-PDMS-APEO)_n, 0,0158 g katalyzátoru, 0,0038 g inhibitoru a 0,1489 g síťovacího činidla. Ze směsi byly odstraněny bublinky vzduchu a směs byla zesíťována v lisu za horka při 110 °C po dobu 15 minut a byla vulkanizována při 110 °C po 15 minut.

Příklad 9

Elastomerní membrána připravená z kompozice typu I

Složky použité pro přípravu elastomerní membrány:

- PEO(PDMS-PEO)_n, kde množství PEO bylo 5,0 hmotn.% a obsah vinylových skupin byl 0,04 mmol/g.
- DMS-VMS kopolymer obsahující jako plnidlo oxid křemičitý byl stejný jako v příkladu 2.
- dichlorbenzoylperoxid (Perkadox PD50 S, Nusil).

PEO-(-PDMS-PEO)_n byl připraven následujícím způsobem:

Do trojhrdlé baňky bylo naváženo 0,528 g bezvodého α,ω -divinylether poly(ethylenoxidu) (PEODIVI) o molární hmotnosti 240 g/mol. Do stejné nádoby bylo dále odváženo 10 g α,ω -bis(dimethylsilylhydrid) poly(dimethylsiloxanu) (PDMSDIH) o molekulové hmotnosti 6000 g/mol. PDMSDIH obsahoval hydridové skupiny v množství 0,04 % hmotnosti a tedy množství hydridových skupin v 10 g bylo 4 mmol a množství PEODIVI vinylových skupin bylo

4,4 mmol. Jelikož jsou v reakční směsi vinylové skupiny přítomny v nadbytku (10%) jsou v konečném produktu vinylové skupiny na obou jeho koncích, což je podstatné pro následné síťování. Dále, pro usnadnění míchání a pro zajištění, aby se reakční směs nestala příliš hustou, byl do reakční směsi přidán toluen vysušený destilací tak, že jeho obsah byl 30 hmotn.% (4,5 g). Reakční směs byla míchána na magnetické míchačce rychlostí 200 otáček za minutu, do reakce byl přiváděn suchý kyslík, což zabraňuje, aby katalyzátor přešel do své kovové formy a tedy, aby se zabránilo deaktivaci katalyzátoru. Reakční směs byla zahřáta na 50°C a přes septum byl přidán katalyzátor (Pt(0)divinyl-tetramethyl siloxanový komplex). Množství platiny bylo 50 ppm vzhledem k množství reaktantů. Katalyzátor byl přidáván po kapkách, aby se zabránilo tvorbě horkých míst v reakční směsi. Po přidání katalyzátoru probíhala reakce 2 hodiny. Rozsah proběhnutí reakce byl monitorován pomocí IR (zmizení Si-H píku při 2130 cm⁻¹). Po polymerizaci byl toluen z roztoku oddestilován zvýšením teploty na 65°C a snížením tlaku na 0,5 kPa po dobu 30 minut.

Množství složek v kompozici v tomto příkladu bylo následující:

- PEO(-PDMS-PEO)_n 4,9 % hmotnosti
- DMS-VMS kopolymer s oxidem křemičitým jako plnidlem, 93,9 %.
- dichlorbenzoylperoxid (Perkadox PD50 S, Nusil), 1,2 hmotn.%.

Bylo smíšeno 5,0 g PEO(-PDMS-PEO)_n a 9,5 g DMS-VMS kopolymeru s oxidem křemičitým jako plnidlem. Do homogenní směsi bylo zamícháno 0,12 g peroxidového katalyzátoru a směs byla vytvrzena při 115 °C a tlaku 20 MPa po dobu 5 minut a byla vulkanizována při 150 °C po dobu 2 hodin.

Příklad 10

Elastomerní membrána připravená z kompozice typu J

Složky použité pro přípravu elastomeru:

- PDMS-PEO roubovaný kopolymer stejný jako v příkladu 6
- dichlorbenzoylperoxid Perkadox PD50 S, Nusil

Množství složek ve směsi v tomto příkladu bylo následující:

- PDMS-PEO roubovaný kopolymer, 98,8 hmotn.%
- dichlorbenzoylperoxid Perkadox PD50 S 1,2 hmotn.%

Bylo smíšeno 10 g PDMS-PEO roubovaného kopolymeru a 0,12 g Perkadoxu PD50. Směs byla vytvrzena při 115 °C a tlaku 20 MPa po dobu 5 minut a byla vulkanizována při 150 °C po dobu 2 hodin.

Permeační testy

Byly připraveny různé výše uvedené směsi A až J, ve kterých se lišilo množství PEO skupin. Směsi typů A až G byly testovány na rychlost permeace různých léků.

K testování byl použit aparát popsáný v publikaci Yie W. Chien, *Transdermal Controlled Systemic Medication*, Marcel Dekker Inc., New York a Basel 1987, strana 173.

Toky léků přes membránu (permeace) byly měřeny ve dvou kompartmentové difúzní cele při 37 °C (side-by-side difúzní cela, Crown Glass Company). Aparatura se skládala ze dvou koncentrických cel (donorový a receptorový kompartment), které byly odděleny zkoumanou elastomerní membránou. Donorový i receptorový kompartment byly opláštěny a termostatovány oběhem externí lázně a každý z kompartmentů byl míchán magnetickým míchadlem. Roztok léku a rozpouštědlo (bez léku) byly vneseny do donorového a akceptorového kompartmentu. V každém předem zvoleném časovém intervalu, byl z receptorového kompartmentu odebrán vzorek a nahrazen stejným objemem rozpouštědla. Množství léku, které proniklo přes membránu, bylo měřeno pomocí HPLC. Při všech měřeních byly tloušťka membrány (0,4 mm) a její povrch konstantní.

Ve výše popsaných testech byly měřeny permeační rychlosti přes 0,4 mm tlustou elastomerní membránu u dvou různých léků. Níže uvedené tabulky ukazují účinek koncentrace PEO skupin (hmotn.% v uvedené směsi) na permeační rychlosti různých léků pro elastomery připravené z různých typů kompozic. Tabulky ukazují relativní permeace v porovnání s komerčním zesíťovaným dimethylsiloxan-vinylmethyl siloxanovým elastomerem (M_n přibližně 400 000 g/mol) obsahujícím jako plnidlo oxid křemičitý.

Lék 1: Levonorgestrel

Typ kompozice	PEO koncentrace % hmotnosti	Relativní permeace
srovnávací	0	1
A	28,0	14,5
B	3,8	1,5
B	4,1	2,0
B	5,0	2,3

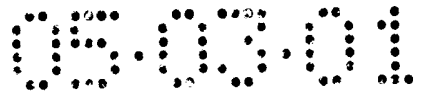
Lék 2: 17- β -estradiol

Typ směsi	PEO koncentrace % hmotnosti	Relativní permeace
srovnávací	0	1
A	11,6	21,3
A	26,4	110
B	7,8	13,3
B	9,8	24,4
C	3,4	4,6
D	52,3	90,4
E	11,4	7,7
F	1,3	2,4
G	0,5	1,4

Permeační testy ukazují, že zvýšená koncentrace PEO skupin v membráně zvyšuje rychlost permeace u každého typu kompozice a pro oba testované léky, bez ohledu na to zda uvažovaný lék je hydrofilní nebo lipofilní.

Elastomerní kompozice podle vynálezu je například velmi vhodná pro kontrolu rychlosti permeace léků s hormonálními účinky v implantátech a nitroděložních a nitrovaginálních přístrojích.

Nejdůležitějšími léky s hormonálními účinky jsou antiprogestiny, progestiny, estradioly a androgeny.



Výše uvedená provedení vynálezu jsou pouze příklady uplatnění myšlenky vynálezu. Odborníku v oboru je jasné, že mohou existovat různé varianty provedení, které však spadají do rozsahu daného nároku uvedenými níže.

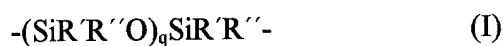
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Membrána nebo matrice pro řízení rychlosti permeace léků, která obsahuje elastomerní kompozici na bázi siloxanu obsahující alespoň jeden elastomer a případně nezesíťovaný polymer, **vyznačující se tím, že** elastomerní kompozice obsahuje poly(alkylenoxidové)skupiny, jenž jsou přítomny v elastomeru nebo polymeru jako alkoxy skupinou zakončené rouby polysiloxanových jednotek, nebo jako bloky, přičemž bloky nebo rouby jsou připojeny k polysiloxanovým jednotkám vazbou křemík-uhlík nebo jako směs těchto forem.

2. Membrána nebo matrice podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** elastomerní kompozice je elastomerem tvořeným polysiloxanovými jednotkami, které obsahují poly(alkylenoxidové)skupiny.

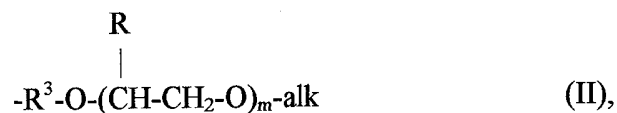
3. Membrána nebo matrice podle nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím, že** poly(alkylenoxidové)skupiny jsou poly(ethylenoxidové)skupiny.

4. Membrána nebo matrice podle nároků 2 nebo 3, **vyznačující se tím, že** obecný vzorec I polysiloxanových skupin je



kde R' a R'' jsou

a) z části volné stejné nebo odlišné skupiny, vybrané z nižšího alkylu nebo fenylu, přičemž mohou být substituované nebo nesubstituované, nebo alkoxy skupinou zakončené poly(alkylenoxidové) skupiny obecného vzorce II,



kde alk je nižší alkylová skupina, s výhodou methyl, R je vodík nebo nižší alkyl, m je 1 až 30 a R³ je přímá nebo větvená C₂-C₆ alkylová skupina,

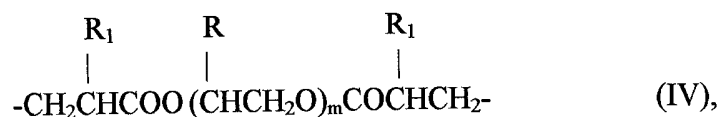
b) z části vazby, tvořené z vodíku nebo alkylenových skupin na jiný polymerní řetězec v elastomeru a

c) případně částečně nezreagované skupiny, jako je vodík, vinyl, nebo vinylem zakončený alken, a

d) q je 1 až 3000.

5. Membrána nebo matrice podle nároku 4, **vyznačující se tím, že** volné R' a R'' skupiny jsou nižší alkylová skupina a s výhodou methyl.

6. Membrána nebo matrice podle nároků 2, nebo 3, **vyznačující se tím, že** poly(alkylenoxidové) skupiny jsou v elastomery přítomné ve formě poly(alkylenoxidových) bloků obecného vzorce III nebo IV



kde

R je vodík, nebo nižší alkyl nebo fenyl, R₁ je vodík nebo nižší alkyl, R³ a R⁴ jsou stejné nebo odlišné, přímé nebo větvené C₂-C₆ alkylové skupiny, m je 1 až 30.

7. Membrána nebo matrice podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** elastomerní kompozice je tvořena dvěma elastomery, které jsou navzájem propleteny, přičemž

a) první z elastomerů obsahuje poly(alkylenoxidové)skupiny, jež jsou přítomny v elastomeru buď jako alkoxy skupinou zakončené rouby polysiloxanových jednotek, nebo jako bloky, přičemž rouby, nebo bloky jsou k polysiloxanovým jednotkám připojeny vazbou křemík-uhlík, nebo jako směs obou forem, a

b) druhý elastomer je elastomer na bázi siloxanu.

8. Membrána nebo matrice podle nároku 7, **vyznačující se tím, že** druhý elastomer je poly(dimethylsiloxanový)elastomer, který případně obsahuje poly(alkylenoxidové)skupiny.

9. Membrána nebo matrice podle nároku 8, **vyznačující se tím, že** případné poly(alkylenoxidové) skupiny druhého poly(dimethylsiloxanového)elastomeru jsou přítomny ve formě alkoxy skupinou

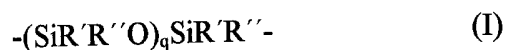
zakončených roubů poly(dimethylsiloxanových) skupin, nebo jako bloky, přičemž rouby, nebo bloky jsou k poly(dimethylsiloxanovým) jednotkám připojeny vazbou křemík-uhlík, nebo jako směs obou forem.

10. Membrána nebo matrice podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** elastomerní kompozice je tvořena směsí, která obsahuje

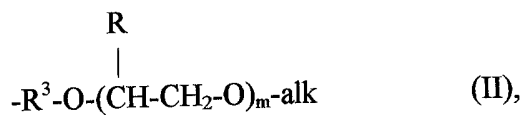
- a) elastomer na bázi siloxanu a
- b) polysiloxanový kopolymer s přímým řetězcem obsahující poly(alkylenoxidové) skupiny, jenž jsou v polymeru přítomny jako alkoxy skupinou zakončené rouby poly(dimethylsiloxanových) skupin, nebo jako bloky, přičemž rouby, nebo bloky jsou k poly(dimethylsiloxanovým) jednotkám připojeny vazbou křemík-uhlík, nebo jako směs obou forem.

11. Membrána nebo matrice podle nároku 10, **vyznačující se tím, že** poly(alkylenoxidové) skupiny jsou poly(ethylenoxidové) skupiny.

12. Membrána nebo matrice podle nároků 10 nebo 11, **vyznačující se tím, že** obecný vzorec I polysiloxanových skupin je



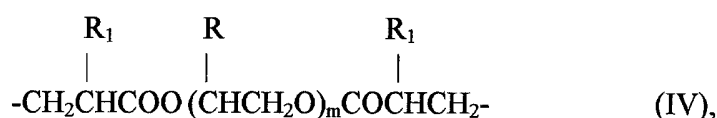
kde R' a R'' jsou stejné nebo odlišné skupiny, vybrané z nižšího alkylu nebo fenylu, přičemž mohou být substituované, nebo nesubstituované, nebo alkoxy skupinou zakončené poly(alkylenoxidové) skupiny obecného vzorce II



kde alk je nižší alkylová skupina, s výhodou methyl, R je vodík, nebo nižší alkyl, R³ je přímá nebo větvená C₂-C₆ alkylová skupina, m je 1 až 30 a q je 1 až 3000.

13. Membrána nebo matrice podle nároku 12, **vyznačující se tím, že** volné R' a R'' skupiny jsou nižší alkylové skupiny, s výhodou methyl.

14. Membrána nebo matrice podle nároků 10 nebo 12, **vyznačující se tím, že** poly(alkylenoxidové)skupiny jsou v elastomeru s přímým řetězcem přítomné ve formě poly(alkylenoxidových) bloků obecného vzorce III nebo IV



kde

R je vodík, nebo nižší alkyl nebo fenyl, R₁ je vodík, nebo nižší alkyl, R³ a R⁴ jsou stejné nebo se od sebe liší a jsou to přímé nebo větvené C₂-C₆ alkylové skupiny, m je 1 až 30.

15. Membrána nebo matrice podle nároku 10, **vyznačující se tím, že** elastomer na bázi siloxanu je tvořen poly(dimethylsiloxanem).

16. Membrána nebo matrice podle nároků 10 až 15, **vyznačující se tím,** elastomer na bázi siloxanu obsahuje poly(alkylenoxidové)skupiny, jenž jsou v elastomeru přítomny jako alkoxy skupinou zakončené rouby poly(dimethylsiloxanových)jednotek, nebo jako bloky, přičemž rouby, nebo bloky jsou k poly(dimethylsiloxanovým)jednotkám připojeny vazbou křemík-uhlík, nebo jako směs obou forem.

17. Membrána nebo matrice podle kteréhokoli z nároků 1 až 16, **vyznačený tím, že** obsahuje plnidlo, s výhodou oxid křemičitý.

18. Způsobu přípravy elastomeru na bázi siloxanu, který obsahuje poly(alkylenoxidové)skupiny a je určen pro použití v membránách nebo matricích pro řízení rychlosti permeace léků, **vyznačující se tím, že**

a) vinylová funkční složka polymeru a hydridová funkční složka jsou zesíťovány v přítomnosti katalyzátoru, nebo

b) polymerní složka je zesíťována v přítomnosti peroxidového katalyzátoru.

19. Způsob podle nároku 18, **vyznačující se tím, že** množství vinylových funkčních skupin a množství hydridových funkčních skupin jsou zvolena tak, aby poměr látkového množství hydridů k látkového množství dvojných vazeb byl alespoň 1.

20. Způsob podle nároků 18 nebo 19, **vyznačující se tím, že**

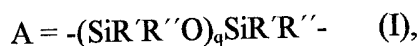
I) polymerní složka s vinylovými funkčními skupinami je

a) polysiloxan s vinylovými funkčními skupinami obecného vzorce V



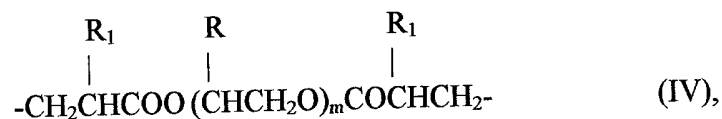
kde R' a R'' jsou stejné nebo odlišné skupiny, vybrané z nižších alkylů nebo fenylu, přičemž mohou být substituované nebo nesubstituované, a kde některé ze substituentů R' a/nebo R'' byly substituovány vinylovými skupinami a r je 1 až 27 000, nebo

b) blokový kopolymer na bázi alkenylem zakončeném polysiloxanu obecného vzorce IV



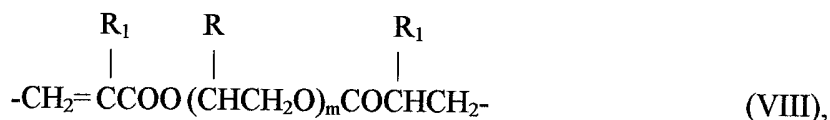
kde R' a R'' jsou stejné nebo odlišné skupiny, vybrané z nižších alkylů nebo fenylu, přičemž mohou být substituované, nebo nesubstituované;

B je poly(alkylenoxid) obecného vzorce III nebo IV



a T je

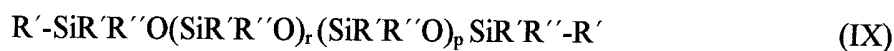




kde

R je vodík, nebo nižší alkyl nebo fenyl, R₁ je vodík nebo nižší alkyl, R³ a R⁴ jsou stejné nebo odlišné, přímé nebo větvené C₂-C₆ alkylénové skupiny, R¹ je přímá nebo větvená C₂-C₆ alkylénové skupina, m je 1 až 30, q je 1 až 3000, a x je 0 až 100, nebo

c) polysiloxanový kopolymer s vinylovými funkčními skupinami obecného vzorce IX

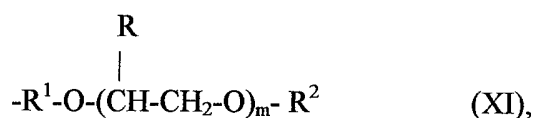


kde v prvním bloku jsou R' a R'' stejné nebo odlišné skupiny, vybrané z nižšího alkylu nebo fenylu, přičemž mohou být substituované, nebo nesubstituované, a kde některé ze substituentů R' a/nebo R'' jsou substituovány vinylovými skupinami a r je 1 až 27 000, a kde ve druhém bloku je R' nižší alkyl, nebo alkoxy skupinou zakončená poly(alkylénoxidová) skupina obecného vzorce II



kde alk je nižší alkylóvá skupina, s výhodou methyl, R je vodík, nebo nižší alkyl, a R³ je přímá nebo větvená C₂-C₆ alkylóvá skupina, m je 1 až 30, nebo R' je fenylóvá skupina, a potom alkylóvá, nebo fenylóvá skupina mohou být substituované nebo nesubstituované, a R'' nižší alkyl, nebo fenyl, kde alkylóvá, nebo fenylóvá skupina mohou být substituované nebo nesubstituované, a q je 1 až 5000, nebo

d) α,ω-dialkenyl poly(alkylénoxid) obecného vzorce XI



kde R je vodík nebo nižší alkyl, a kde R¹ a R² jsou stejné nebo odlišné, přímé nebo větvené C₂-C₆ alkenylóvé skupiny a m je 1 až 30, nebo

e) směs alespoň dvou ze složek a) až d), a kde

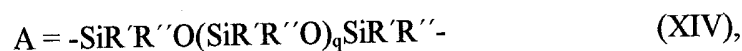
II) hydridová funkční složka je

a) siloxan s hydridovými funkčními skupinami, který může mít řetězec přímý, ve tvaru hvězdy, větvený, nebo cyklický, nebo

b) blokový kopolymer na bázi hydridem zakončeného siloxanu obecného vzorce XII

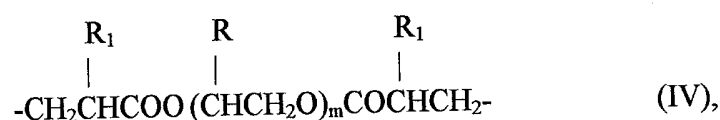


kde



kde R' a R'' jsou stejné nebo odlišné skupiny, vybrané z nižšího alkylu nebo fenylu, přičemž mohou být substituované, nebo nesubstituované;

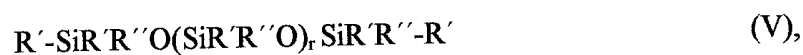
B je poly(alkylenoxid) obecného vzorce III nebo IV



kde R je vodík, nižší alkyl nebo fenyl, R₁ je vodík, nebo nižší alkyl, R³ a R⁴ jsou stejné nebo odlišné, přímé nebo větvené C₂-C₆ alkylové skupiny, m je 1 až 30, q je 1 až 3000, a x je 0 až 100, nebo

c) směs složek a) a b).

21. Způsob podle nároku 20, **vyznačující se tím, že** siloxanový kopolymer s hydridovými funkčními skupinami má přímý řetězec, a že jeho obecný vzorec V je



kde R' a R'' jsou stejné nebo odlišné skupiny, vybrané z nižšího alkylu nebo fenylu, přičemž mohou být substituované nebo nesubstituované, a kde některé ze substituentů R' a/nebo R'' jsou substituovány vodíkem a r je 1 až 27000.

22. Způsob podle kteréhokoli z nároků 18 až 21, **vyznačující se tím že** polymerní složka s vinylovými funkčními skupinami obsahuje plnidlo, s výhodou oxid křemičitý.