



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ IV: ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ

**ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ
ΜΕΛΕΤΗ ΕΛΑΣΤΟΜΕΡΩΝ
ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ
ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΑΝΑΣΙΑ Η. ΠΑΝΟΥ
ΧΗΜΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΕΜΠ

ΑΘΗΝΑ 2014



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ IV: ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ

**ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ
ΜΕΛΕΤΗ ΕΛΑΣΤΟΜΕΡΩΝ
ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ
ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΑΝΑΣΙΑ Η. ΠΑΝΟΥ

ΧΗΜΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΕΜΠ

<u>ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ</u>	<u>ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ</u>
Π. Α. ΤΑΡΑΝΤΙΛΗ, ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘ. ΕΜΠ (Επιβλέπουσα) Α. Γ. ΑΝΔΡΕΟΠΟΥΛΟΣ, ΚΑΘ. ΕΜΠ Κ. ΠΑΠΑΔΟΚΩΣΤΑΚΗ, ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ Α΄ ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ»	Α. Γ. ΑΝΔΡΕΟΠΟΥΛΟΣ, ΚΑΘ. ΕΜΠ Κ. ΠΑΠΑΔΟΚΩΣΤΑΚΗ, ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ Α΄ ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ» Π. Α. ΤΑΡΑΝΤΙΛΗ, ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘ. ΕΜΠ Π. ΠΙΣΣΗΣ, ΚΑΘ. ΕΜΠ Μ. ΣΑΝΟΠΟΥΛΟΥ, ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ Α΄ ΕΚΕΦΕ «ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ» Κ. ΧΑΡΙΤΙΔΗΣ, ΚΑΘ. ΕΜΠ ΣΤ. ΧΑΜΗΛΑΚΗΣ, ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘ. ΕΜΠ

ΑΘΗΝΑ 2014

**«Η ΕΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΝΩΤΑΤΗ ΣΧΟΛΗ
ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΜΕΤΣΟΒΙΟΥ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟΥ ΔΕΝ
ΥΠΟΔΗΛΩΝΕΙ ΑΠΟΔΟΧΗ ΤΩΝ ΓΝΩΜΩΝ ΤΟΥ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ»**

(Ν. 5343/1932, Άρθρο 202)

Στην οικογένειά μου και στους ανθρώπους που με στήριξαν.....

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή εκπονήθηκε στο εργαστήριο Μελέτης Φαινομένων Μεταφοράς Ύλης σε Πολυμερή του Ινστιτούτου Προηγμένων Υλικών, Φυσικοχημικών Διεργασιών, Νανοτεχνολογίας και Μικροσυστημάτων (Ι.Π.Υ.Φ.Δ.Ν.Μ.) (πρώην Ινστιτούτο Φυσικοχημείας) του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. «Δημόκριτος» με στόχο την παρασκευή, το χαρακτηρισμό και τη μελέτη ελαστομερών πολυμερικών συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Την επίβλεψη της εργασίας είχε τριμελής συμβουλευτική επιτροπή που αποτελούνταν από τον καθηγητή του ΕΜΠ κ. Α. Ανδρεόπουλο, την αναπληρώτρια καθηγήτρια του ΕΜΠ κ. Π. Ταραντίλη και την ερευνήτρια Α΄ του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. «Δημόκριτος» κ. Κ. Παπαδοκωστάκη. Την άμεση καθοδήγηση κατά την εκπόνηση και τη συγγραφή της διδακτορικής μου διατριβής είχαν οι Δρ. Κ. Παπαδοκωστάκη (ερευνήτρια Α΄) και Μ. Σανοπούλου (ερευνήτρια Α΄) τις οποίες επιθυμώ να ευχαριστήσω θερμά για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν αναθέτοντάς μου την εκπόνηση του θέματος αυτού. Θεωρώ σημαντικό να ευχαριστήσω τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής την αναπληρώτρια καθηγήτρια κ. Π. Ταραντίλη και τον καθηγητή κ. Α. Ανδρεόπουλο για τη συνεργασία και τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση της διατριβής.

Για τα πειράματα Ηλεκτρονικής Μικροσκοπίας Σάρωσης χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονικό μικροσκόπιο S.E.M του Ινστιτούτου Μικροηλεκτρονικής όπου θέλω να ευχαριστήσω θερμά τη Σκουλικίδου Χριστίνα για την διεξαγωγή των πειραμάτων. Ευχαριστώ θερμά τους υποψήφιους διδάκτορες Σώζοντα Βασιλάκο και Μαρία Αγαθοκλέους για τη συμπαράσταση τους και τον φοιτητή Νικόλαο Μαντέ για την κατασκευή ειδικού εργαστηριακού εξαρτήματος.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου τους γονείς μου Ηλία και Θεοδώρα, τον αδελφό μου Αριστείδη και τον αγαπημένο μου Αλέξη, που στέκονται πάντα δίπλα μου και με στηρίζουν σε κάθε μου βήμα καθώς και όλους μου τους φίλους που βοήθησαν σε αυτή την προσπάθεια, δίνοντας μου ώθηση να ολοκληρώσω τη διατριβή μου.

Αθανασία Η. Πάνου

Αθήνα 2014

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ΣΕΑ) στοχεύουν στην επίτευξη συνεχούς παρατεταμένης χορήγησης της βέλτιστης δόσεως βιοδραστικών ουσιών (όπως φάρμακα ή αγροχημικά), με σταθερό ρυθμό. Τα ελαστομερή της σιλικόνης και ειδικότερα η πολυδιμεθυλοσιλοξάνη (PDMS), λόγω των πλεονεκτημάτων που παρουσιάζουν (π.χ. βιοσυμβατότητα, χημική αδράνεια, κλπ), έχουν βρει ευρεία εφαρμογή ως ΣΕΑ υπό μορφή εμφυτευμάτων ή ενδομητρίων διατάξεων για την ελεγχόμενη, μακροχρόνια έκλυση π.χ. αντισυλληπτικών στεροειδών ορμονών και αντιμικροβιακών παραγόντων. Οι πολυσιλοξάνες έχουν ήδη αποδειχθεί κατάλληλες για την αποδέσμευση λιπόφιλων φαρμάκων τα οποία λόγω της υψηλής διαλυτότητάς τους στο υδρόφοβο πολυμερές παρουσιάζουν ικανοποιητική διαπερατότητα. Η σύγχρονη έρευνα εστιάζεται στην εξεύρεση μεθόδων τροποποίησης των πολυσιλοξάνων, ώστε να επεκταθεί η χρήση τους ως μήτρες ελεγχόμενης αποδέσμευσης υδρόφιλων φαρμάκων ή φαρμάκων μεγάλου μοριακού βάρους, όπως πρωτεΐνες. Η υδρόφιλη τροποποίηση επιτυγχάνεται είτε χημικώς, είτε με την προσθήκη ωσμωτικών ουσιών. Η επίδραση ισχυρά ωσμωτικών ουσιών στους μηχανισμούς αποδέσμευσης δραστικών ουσιών έχει μελετηθεί εκτενώς. Εν τούτοις, συστηματική έρευνα της επίδρασης υδρόφιλων προσθέτων ήπιας ωσμωτικής δράσης δεν είναι συχνή στη βιβλιογραφία.

Η παρούσα εργασία αναφέρεται στην παρασκευή, χαρακτηρισμό και μελέτη ελαστομερών συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης τύπου μήτρας στα οποία η δραστική ουσία είναι εγκλεισμένη στην πολυμερική μήτρα. Οι κύριοι στόχοι ήταν η συστηματική μελέτη της επίδρασης ενός υδρόφιλου προσθέτου με ήπια ωσμωτική δράση (α) στη δικτύωση του πολυμερούς και στις ιδιότητες της ελαστομερούς μήτρας και κυρίως στη ροφητική της ικανότητά στο νερό και (β) στην αποδέσμευση δραστικών ουσιών με διαφορετική διαλυτότητα στο νερό. Επιπλέον, επιδιώχθηκε η σταθεροποίηση του ρυθμού αποδέσμευσης με την κατασκευή πολυστρωματικής δομής και η προσομοίωση των αποτελεσμάτων βάσει ενός θεωρητικού μαθηματικού μοντέλου που έχει αναπτυχθεί στο εργαστήριο του Δημόκριτου.

Ως αντιπροσωπευτικό υδρόφοβο πολυμερές χρησιμοποιήθηκε εμπορική πολυδιμεθυλοσιλοξάνη PDMS που δικτυώνεται με αντίδραση προσθήκης. Ως υδρόφιλο πρόσθετο με ήπια ωσμωτική δράση χρησιμοποιήθηκε η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) μοριακού βάρους 3000 ενώ οι δραστικές ουσίες ήταν πέντε παράγωγα της ξανθίνης (θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη, καφεΐνη, διφυλλίνη και

προξυφυλλίνη) παρόμοιου μοριακού βάρους, MW, αλλά με μεγάλο εύρος διαλυτότητας στο νερό. Όλα τα φάρμακα ενσωματώθηκαν στη μήτρα στην ίδια συγκέντρωση (~6% w/w).

Ως προς τους στόχους που αναφέρθηκαν ανωτέρω, έγιναν τα εξής:

- α) Αρχικά, μελετήθηκε η επίδραση της PEG στην αντίδραση της δικτύωσης της PDMS. Ο έλεγχος αυτός γίνεται γιατί η παρουσία οργανικών ενώσεων κατά τη διάρκεια της δικτύωσης, μπορεί να επηρεάσει την αντίδραση της δικτύωσης και τις ιδιότητες του τελικού προϊόντος. Συγκεκριμένα, η μελέτη της αντίδρασης της δικτύωσης με Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης και μη ισοθερμοκρασιακά πειράματα, έδειξε ότι η τιμή της ενθαλπίας που αντιστοιχεί στην εξώθερμη αντίδραση της δικτύωσης, ΔH , μειώνεται και η αντίστοιχη θερμοκρασία στο μέγιστο του ρυθμού της αντίδρασης δικτύωσης, T_P , αυξάνει παρουσία 10% PEG στο μίγμα των προπολυμερών δικτύωσης της PDMS, παρατηρήσεις που αποτελούν σαφείς ενδείξεις για την παρεμποδιστική δράση της PEG στην δικτύωση της PDMS. Η ατελής δικτύωση επιβεβαιώθηκε και από πειράματα διόγκωσης των δικτυωμένων μεμβρανών σε οργανικό διαλύτη.
- β) Ο χαρακτηρισμός των δικτυωμένων μητρών PDMS-PEG πραγματοποιήθηκε με Ηλεκτρονική Μικροσκοπία Σάρωσης, με Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης και με πειράματα εφελκυσμού.
- Όσον αφορά τη μορφολογία, η Ηλεκτρονική Μικροσκοπία Σάρωσης έδειξε ότι στις δικτυωμένες μήτρες PDMS-PEG η PEG αποτελεί διακριτή φάση, ομοιόμορφα κατανεμημένη στη μήτρα PDMS υπό μορφή σφαιρικών εγκλεισμάτων. Επιπλέον η Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης έδειξε ότι η φάση αυτή της PEG δεν είναι κρυσταλλική στις μήτρες PDMS ακόμα και για τα μεγάλα ποσοστά ενσωμάτωσης.
- Από δοκιμές εφελκυσμού στις μεμβράνες PDMS-PEG διαπιστώθηκε ότι αυξανόμενου του ποσοστού της PEG μειώνεται το μέτρο ελαστικότητας, E , και η αντοχή στον εφελκυσμό. Για να διευκρινιστεί εάν η μείωση της τιμής του μέτρου ελαστικότητας οφείλεται στην ατελή δικτύωση της PDMS ή στην συνεισφορά της PEG στη μήτρα, τα αποτελέσματα του μέτρου ελαστικότητας συσχετίστηκαν με το θεωρητικό μοντέλο του Maxwell που προβλέπει το μέτρο ελαστικότητας, E , των διφασικών υλικών, συναρτήσει του κλάσματος όγκου, v_A και του λόγου των επιμέρους μέτρων ελαστικότητας (E_{PEG} / E_{PDMS}) και στα οποία η συνεχής φάση είναι η PDMS και διεσπαρμένη η PEG και ισχύει $E_{PEG} \ll E_{PDMS}$. Η ανάλυση έδειξε ότι η παρατηρούμενη πτώση του μέτρου ελαστικότητας E , συγκριτικά

πάντα με την τιμή του του E_{PDMS} , δεν μπορεί να αποδοθεί πλήρως στη συνεισφορά του μέτρου ελαστικότητας της διεσπαρμένης φάσης της PEG στο πολυμερικό μίγμα. Εν κατακλείδι, η παραπάνω ανάλυση συνηγορεί πως η παρουσία της PEG ακόμα και σε πολύ μικρά ποσοστά κατά τη διαδικασία της δικτύωσης της PDMS παρεμποδίζει την αντίδραση του βουλκανισμού και προκαλεί ήπια υποβάθμιση των μηχανικών ιδιοτήτων του πολυμερούς.

- γ) Όσον αφορά την επίδραση της PEG στη ροφητική ικανότητα των μήτρων PDMS σε νερό, βρέθηκε ότι αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση του ποσοστού της PEG από τιμές 0.001g/g για την καθαρή PDMS μέχρι $\sim 3 \text{ g H}_2\text{O} / \text{g}$ μεμβράνης για ποσοστό 30% PEG. Ωστόσο, αναγωγή των αποτελεσμάτων ανά ποσότητα PEG, έδειξε ότι η εισροφούμενη ποσότητα νερού ($\text{g H}_2\text{O} / \text{g PEG}$) δεν είναι σταθερή αλλά αυξάνεται με το ποσοστό ενσωμάτωσής της. Το αποτέλεσμα αυτό ερμηνεύεται ποιοτικά από το πιο χαλαρό δίκτυο της PDMS παρουσία της PEG, που επιτρέπει την μεγαλύτερη διόγκωση των εγκλεισμάτων της PEG. Επιπλέον, η αύξηση της ποσότητας του νερού που ροφάται, αν θεωρηθεί ότι βρίσκεται εξ ολοκλήρου στη φάση της PEG, συσχετίστηκε με την αντίστοιχη μείωση του μέτρου ελαστικότητας, E , των μήτρων PDMS-PEG και βρέθηκε ότι ακολουθεί ικανοποιητικά τη θεωρητική πρόβλεψη του μοντέλου του Fedors σχετικά με τη διόγκωση λόγω ωσμωτικής δράσης υδρόφιλων εγκλεισμάτων μέσα σε ένα υδρόφοβο πολυμερές. Από την ποσοτική ανάλυση που έγινε προκύπτει μια τιμή για τον παράγοντα μη ιδανικότητας της ωσμωτικής πίεσης του υδατικού διαλύματος της PEG, η οποία βρίσκεται μέσα στο εύρος των αντίστοιχων πειραματικών τιμών της βιβλιογραφίας.

Καταλήγοντας, από τα αποτελέσματα των (α), (β) και (γ) προκύπτει ότι τα δυο φαινόμενα, αύξηση της ροφητικής ικανότητας και μείωση της πυκνότητας σταυροδεσμών, λόγω της παρουσίας της PEG στις μήτρες PDMS, μεταβάλλονται και αλληλοσυνδέονται συστηματικά μέχρι του ποσοστού ενσωμάτωσής της PEG 10%. Δεδομένου ότι γι' αυτό το ποσοστό η ροφητική ικανότητα της μήτρας στο νερό έχει αυξηθεί ικανοποιητικά, συγκρινόμενη με αυτήν της καθαρής PDMS (~ 0.67 και $< 0.001 \text{ g/g}$ μεμβράνης αντίστοιχα), επιλέχθηκε το ποσοστό αυτό για την συγκριτική μελέτη της επίδρασης της PEG στην αποδέσμευση των δραστικών ουσιών που αναφέρθηκαν.

- δ) Μελετήθηκε η αποδέσμευση πέντε παραγώγων της ξανθίνης από μήτρες PDMS και PDMS-PEG10 στους 37°C σε αυτοματοποιημένη συσκευή διαλυτοποίησης στερεών φαρμακευτικών μορφών.

Αποδέσμευση από μήτρα καθαρής PDMS

- Όσον αφορά τα φάρμακα θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη παρατηρήθηκε πως ο ρυθμός αποδέσμευσής τους από μήτρες PDMS ακολουθεί τη σειρά καφεΐνη > θεοφυλλίνη > θεοβρωμίνη. Τα φάρμακα αυτά χαρακτηρίζονται από περιορισμένη διαλυτότητα στο νερό (0.72, 11.8, 37.5 mg/ml αντίστοιχα), δεν παρουσιάζουν ωσμωτική δράση και επομένως δεν προκαλούν εισρόφηση νερού κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης. Και στις τρεις περιπτώσεις, η κινητική είναι γραμμική ως προς την τετραγωνική ρίζα του χρόνου, $\sqrt{t}$, άρα η αποδέσμευση ελέγχεται κυρίως από διάχυση μέσα στη μήτρα. Το συμπέρασμα αυτό υποστηρίζεται και από τη γραμμική συσχέτιση μεταξύ των κλίσεων των διαγραμμάτων της κινητικής αποδέσμευσης, Q_t/Q_∞ ως προς $\sqrt{t}/L$ και της τετραγωνικής ρίζας της υπολογισμένης διαλυτότητας στην μήτρα PDMS. Η συσχέτιση αυτή προβλέπεται από το μοντέλο Higuchi για υπέρκορα συστήματα που ελέγχονται από διάχυση. Συμπερασματικά, για αυτά τα τρία φάρμακα, εδείχθη ότι η αποδέσμευση από μήτρες PDMS ελέγχεται από φαινόμενα διάχυσης όπως έχει ήδη δειχθεί από άλλους ερευνητές για λιπόφιλα στεροειδή.
- Όσον αφορά τα δύο φάρμακα με τον έντονο υδρόφιλο χαρακτήρα, διφυλλίνη και προξυφυλλίνη (διαλυτότητες 212 και 1000 mg/ml αντίστοιχα) διαπιστώθηκε ότι προκαλούν εισρόφηση νερού στις μήτρες PDMS κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης, η δε διασπορά τους υπολείπεται των προηγούμενων, με την αποδέσμευσή τους να επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες εκτός της διαλυτότητά τους στην PDMS.

Αποδέσμευση από μήτρες PDMS-PEG10

- Η ενσωμάτωση της PEG στη μήτρα PDMS, οδήγησε σε αύξηση των ρυθμών αποδέσμευσης της θεοβρωμίνης, θεοφυλλίνης και καφεΐνης λόγω της ρόφησης νερού που προκαλεί η PEG. Στην περίπτωση της διφυλλίνης και προξυφυλλίνης, η παρουσία της PEG και η επιπλέον ποσότητα νερού που ροφάται από τις μήτρες, δεν έχει καμία σημαντική επίδραση στην αποδέσμευσή τους.
- Για την ανάλυση της επιτάχυνσης που προκαλεί η PEG στη θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη υπολογίστηκαν οι συντελεστές διαπερατότητας, P , στις μήτρες PDMS και PDMS-PEG10 από τα πειράματα αποδέσμευσης. Ο υπολογισμός των λόγων των διαπερατοτήτων στο σύνθετο υλικό PDMS-PEG10 ως προς την καθαρή PDMS, P_{NC} / P_N έδειξε ότι η αύξηση της διαπερατότητας που προκαλείται από την παρουσία της PEG στην μήτρα της PDMS είναι σε καλή συμφωνία με την πρόβλεψη του μοντέλου του Maxwell για συστήματα δύο

φάσεων, όπου η συνεχής φάση (PDMS) χαρακτηρίζεται από πολύ μικρότερη διαπερατότητα σε σχέση με τη διεσπαρμένη φάση (διογκωμένη στο νερό φάση της PEG) ($P_{PDMS} \ll P_{PEG}$). Τα πειραματικά δεδομένα της θεοφυλλίνης παρουσίασαν την καλύτερη σύμπτωση με τις θεωρητικές προβλέψεις. Οι βασικές τάσεις των τιμών P από πειράματα αποδέσμευσης επιβεβαιώθηκαν και από άλλες πειραματικές τεχνικές, όπως πειράματα εξισορρόπησης και πειράματα διαπερατότητας.

- ε) Μελετήθηκε η επίδραση διαφόρων ποσοστών ενσωμάτωσης PEG στην αποδέσμευση της θεοφυλλίνης. Διαπιστώθηκε ότι αυξανόμενου του ποσοστού της PEG αυξάνεται κατά συστηματικό τρόπο η ταχύτητα αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης. Υπολογίστηκαν οι συντελεστές διαπερατότητας της θεοφυλλίνης στις μήτρες PDMS με διάφορα ποσοστά ενσωματωμένης PEG και η ανάλυση με το θεωρητικό μοντέλο του Maxwell επεκτάθηκε σε ευρεία περιοχή ποσοστών ενσωματωμένης PEG. Με αυτή τη συσχέτιση εκτιμήθηκε η αύξηση της διαπερατότητας της θεοφυλλίνης στις μήτρες PDMS συναρτήσει του ποσοστού της ενσωματωμένης PEG. Τέτοιου είδους ανάλυση σε συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης δεν απαντάται στη βιβλιογραφία.
- στ) Από τα παραπάνω προέκυψε ότι ο ρυθμός αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης μπορεί να αυξηθεί συστηματικά με την ενσωμάτωση κατάλληλων ποσοστών PEG. Παρόλα αυτά και επειδή η αποδέσμευση ελέγχεται κυρίως από διάχυση, ο ρυθμός αποδέσμευσης σε όλες τις περιπτώσεις είναι διαρκώς μειούμενος με το χρόνο. Με σκοπό τη σταθεροποίηση του ρυθμού αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης κατασκευάστηκαν συμμετρικές τριστρωματικές μήτρες PDMS-PEG10 με το φάρμακο ενσωματωμένο μόνο στο εσωτερικό στρώμα. Επετεύχθη σταθεροποίηση του ρυθμού για ποσοστό αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης μεγαλύτερο του 80%. Τα πειραματικά δεδομένα προσομοιώθηκαν στη βάση ενός θεωρητικού μοντέλου που αναπτύχθηκε πρόσφατα στο εργαστήριο του Δημόκριτου όπου από τα δεδομένα των πειραμάτων αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης από μονοστρωματικές δομές εξήχθησαν οι απαραίτητες παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν ως παράμετροι εισαγωγής στο θεωρητικό μοντέλο για πολυστρωματικές δομές. Διαπιστώθηκε πολύ καλή συμφωνία των πειραματικών μετρήσεων και θεωρητικών προβλέψεων για τις πολυστρωματικές δομές. Εν κατακλείδι, πραγματοποιώντας ένα μικρό αριθμό πειραματικών μετρήσεων, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το μαθηματικό μοντέλο που αναπτύχθηκε για να σχεδιάσουμε

ή να προβλέψουμε την συμπεριφορά ενός συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Η πρωτοτυπία της παρούσα διατριβής στηρίζεται στα ακόλουθα στοιχεία:

1. Στη συστηματική μελέτη της επίδρασης ενός υδρόφιλου πολυμερούς στην αντίδραση της δικτύωσης της PDMS και στις ιδιότητες του δικτυωμένου πολυμερούς. Συσχετίστηκαν οι μηχανικές ιδιότητες με τη ροφητική ικανότητα νερού των σύνθετων υλικών PDMS-PEG στη βάση του θεωρητικού μοντέλου που περιγράφει τη διόγκωση, λόγω ωσμωτικής πίεσης υδρόφιλων εγκλεισμάτων μέσα σε ένα υδρόφοβο πολυμερές.
2. Στη συγκριτική μελέτη αποδέσμευσης δραστικών ουσιών παρόμοιας δομής και μοριακού βάρους και στη διαπίστωση ότι ημιπολικές ενώσεις αποδεσμεύονται από μήτρες PDMS με μηχανισμό διάχυσης, κάτι που έχει παρατηρηθεί από άλλους ερευνητές στην περίπτωση των λιπόφιλων στεροειδών.
3. Η ερμηνεία της αύξησης της ταχύτητας της αποδέσμευσης με την προσθήκη ενός υδρόφιλου προσθέτου με ήπια ωσμωτική δράση στη μήτρα PDMS στη βάση του μοντέλου του Maxwell για τη διαπερατότητα ενός διφασικού συστήματος στο οποίο η συνεχόμενη φάση χαρακτηρίζεται από πολύ μικρότερη διαπερατότητα σε σχέση με τη διεσπαρμένη φάση. Η συσχέτιση αυτή δεν έχει εφαρμοστεί σε συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης με βάση την PDMS.
4. Η σταθεροποίηση του ρυθμού αποδέσμευσης δραστικής ουσίας από μήτρες PDMS-PEG με την κατασκευή συμμετρικών τριστρωματικών δομών ABA και η επιτυχής θεωρητική προσομοίωση βάσει μαθηματικού μοντέλου.

ABSTRACT

Controlled release systems (CRS) aim for a sustained, prolonged dosage of the optimum dose of bioactive substances (such as drugs or agrochemicals) with constant rate. Silicone rubber elastomers, and especially polydimethylsiloxane (PDMS) because of their attractive properties (biocompatibility, chemical inertness etc) are widely used as CRS in the form of implants or intravaginal devices for controlled, long lasting release of contraceptive steroids and antimicrobial substances. Polysiloxanes are suitable for the release of lipophilic drugs which due to their high solubility in the hydrophobic polymer present a satisfactory permeability through it. On the contrary, in order to enhance the release of hydrophilic drugs or drugs with high molecular weight (e.g proteins), a hydrophilic modification of the matrix is required. This modification can be achieved either with chemical modification or with the addition of osmotic substances. The effect of strong osmotic additions on the release mechanism of several bioactive solutes has already been studied thoroughly. However, systematic investigations on the parameters affecting the release acceleration induced by hydrophilic additives of mild osmotic action are rarer.

The present work refers to the preparation, characterization and study of elastomer-based matrix controlled release systems in which the bioactive solute is incorporated in the polymeric matrix. The main goals of this work were the systematic study of the effect of a hydrophilic additive with mild osmotic action on (i) the curing reaction of the polymer as well as on the properties of the final cured membranes, and especially on the water uptake ability and (ii) the release of bioactive solutes characterized with different water solubility. Furthermore, in an attempt to achieve a constant rate three- layer devices were prepared and their release performance has been simulated with a theoretical model that has been developed in our laboratory at Demokritos.

As representative hydrophobic polymer, a commercial polydimethylsiloxane, PDMS was used. PDMS, type RTV615, kindly supplied by Momentive in a two-component silicone kit (part A and part B), consists of a vinyl-terminated prepolymer with high molecular weight (part A) and a crosslinker, containing several hydride groups on shorter chains (part B). Curing of the PDMS occurs via Pt-catalyzed hydrosilylation reaction to form a densely crosslinked polymer network. As hydrophilic additive, PEG of MW=3000 was used and it was incorporated in PDMS at concentrations 2 – 30 %w/w, while the bioactive solutes were five derivatives of

xanthine (theobromine, theophylline, caffeine, dipylline and proxyphylline) which although they are structurally very similar, are characterized by different aqueous solubilities. All drugs were incorporated in the prepolymer matrix at the same concentration (6% wt). As for the aforementioned goals:

- a) Firstly, the effect of PEG on the crosslinking reaction of PDMS was studied. This study was performed since it is known that the presence of organic compounds during the crosslinking reaction, may affect this reaction and, as a result, the final properties of the cross-linked material. Specifically, the study of the crosslinking reaction with Differential Scanning Calorimetry (DSC) and non isothermal experiments showed that the heat of the exotherm crosslinking reaction is lowered in the presence of 10 % PEG in the mixture. On the other hand, the peak temperature of the exotherm is increasing. These are indications that PEG interferes with the crosslinking reaction of PDMS. This imperfect crosslinking was also confirmed by swelling experiments in toluene.
- b) The characterization of the crosslinked matrices was performed with Scanning Electron Microscopy (SEM), Differential Scanning Calorimetry and with mechanical tests.
 - As for the morphology of the matrices, SEM study showed that PEG phase is homogeneously dispersed in the PDMS phase in the form of spherical inclusions. In addition, DSC thermographs indicated that PEG phase is not crystalline in PDMS matrices even in high content of PEG.
 - From tensile stress tests of the PDMS-PEG membranes, it was found that with increasing PEG content, Young's modulus, E , and tensile stress are decreasing. In order to clarify whether this decrease of Young's modulus, E , is due to the imperfect crosslinking or to the contribution of PEG in the matrix, the experimental values were compared with the theoretical predictions of the Maxwell model for a two-phase system, consisting of a continuous phase (PDMS in this work) and a dispersed one (PEG) and the dispersed phase is characterized by $E_{PEG} \ll E_{PDMS}$. In conclusion, all the above results indicate that the presence of PEG, even in small content during the curing reaction can interfere with the vulcanization of PDMS and lead to a slight deterioration of the polymer's mechanical properties.
- c) Regarding the water uptake of PDMS matrices in the presence of PEG, it was found that with increasing PEG content the amount of water is increasing significantly from 0.001 g H₂O / g matrix for pure PDMS to ~ 3 g H₂O / g matrix

for matrices containing 30 % (w/w) PEG. However, the amount of water sorbed per amount of embedded PEG (g H₂O / g PEG) is not constant, but systematically increases with increasing PEG content. On a qualitative basis, this observation can be correlated to the looser network that is formed in the presence of PEG, leading to a corresponding decreasing elastic modulus of the PDMS structure which permits higher swelling of the incorporated spherical PEG domains. These results were also examined on a quantitative basis, in the context of a relevant theoretical approach according to which the absorption of substantial amounts of water by hydrophobic polymers containing hydrophilic inclusions occurs by osmosis, with the polymer surrounding these inclusions acting as a semipermeable membrane. From this analysis, a value for a factor of non ideality for the osmotic pressure of PEG is deduced, which is in the range of values found in the literature.

To conclude, from the results of (a), (b) and (c) it was shown that the two phenomenon processes, increase of water uptake and decrease of the crosslinking density are interrelated systematically up to 10 % w/w of embedded PEG. Given the fact that this content leads to a satisfactory increase of water uptake (~0.67 g/g), this specific concentration was chosen to study the effect of the presence of PEG on the release of the drugs mentioned above.

- d) Release experiments of the bioactive substances from PDMS and PDMS-PEG 10 matrices were performed at 37°C using a dissolution tester.

Release from pure PDMS

- Regarding the drugs theobromine, theophylline and caffeine it was observed that the release rate increases in the order caffeine > theophylline > theobromine. These drugs are characterized by low solubility in water (0.72, 11.8, 37.5 mg/ml respectively), no osmotic action and therefore they do not provoke any water uptake in the PDMS matrix during the release process in pure water. In all cases, it was observed that the release curves from PDMS matrices present linear parts on a square root time scale, $\sqrt{t}$ so the release is mainly controlled by a diffusion mechanism. This conclusion is verified by the linear correlation of the slopes of the release plots ($Q_t/Q_\infty - \sqrt{t}/L$) with the square root of the solubility of the drugs in the PDMS matrix, as predicted by the Higuchi equation for diffusion controlled supersaturated systems. This finding extends the established mechanism for the release of small lipophilic steroids from PDMS to relatively hydrophilic (semi-polar) small molecules. Regarding the other two highly hydrophilic drugs, diphylline and proxiphylline (solubilities 212 and 1000 mg/ml respectively), it

was found that they provoke swelling of PDMS matrices due to water ingress during the release process. In addition, they are characterized by bad dispersion in the matrix. As a result, their release from PDMS matrices is affected by additional factors apart from their solubility in the polymer.

Release from PDMS-PEG10 matrices

- Upon inclusion of PEG in the matrix an enhancement of the release rate is observed for theobromine, theophylline and caffeine which was attributed to the PEG-induced water penetration during the release process. In the case of diphylline and proxiphylline, PEG inclusion and the additional water uptake, does not have any significant influence on their release from PDMS-PEG matrices.
- For the analysis of the acceleration caused by PEG in the release rates of theobromine, theophylline and caffeine, the permeability coefficients, P , of these drugs in PDMS and PDMS-PEG matrices were determined from release experiments. The effect of PEG inclusions on the permeability of the matrix was compared with the predictions of the Maxwell model for a two-phase system (where the continuous phase is PDMS and the dispersed the water-swollen PEG inclusions and $P_{PEG} \gg P_{PDMS}$. From the analysis of the results, the enhancement of theophylline permeability was closer to Maxwell's equation predictions. The basic trends of P values were verified by other experimental techniques as well.
- e) The effect of different PEG contents on the release process of theophylline was studied. It was observed that with increasing PEG content, theophylline release was accelerated systematically. Permeability coefficients, P were also determined and the analysis with the theoretical Maxwell model was extended in a wide area of PEG concentrations. It was found that the increase of permeability of theophylline in the PDMS matrices can be estimated as a function of PEG content.
- f) From the above results it was found that the release rate of theophylline can be controlled with altering PEG content in the PDMS matrix. However, due to the fact that the release is mainly controlled by diffusion the release rate is declining with time. In an attempt to stabilize the release rate, symmetrical three-layer devices were constructed. These devices consisted of three layers with the same PEG content (10% w/w). Theophylline was incorporated only in the inner layer in two different concentrations. Release experiments indicated that the use of multilayer devices instead of monolithic ones leads to significant stabilization of the rate of theophylline for more than 80% of the amount released. The experimental results were simulated according to a mathematical model developed

in Demokritos laboratory where the data derived from release experiments from monolithic matrices were used as input parameters in the said model and it was proven that this parameterization can successfully reproduce the performance of the experimental multilayered systems. Thus, it was demonstrated that, by conducting a minimum set of lab experiments on single- and multi-layer devices, mathematical modeling may be used in various steps of the design of a particular polymer matrix – solute system.

The novelty of the work lies on the following points:

1. On the systematic study of the effect of a hydrophilic additive on the crosslinking reaction of PDMS and the properties of the crosslinked polymer. The mechanical properties were interrelated with the water uptake of the PDMS-PEG material on the basis of a theoretical model which describes the swelling of hydrophilic inclusions inside a hydrophobic polymer due to osmotic action.
2. On the comparative study of the release of bioactive solutes of similar structure and molecular weight and on the ascertainment that semi-polar substances are released from PDMS matrices with a diffusion mechanism, which was proven from other researchers in the case of lipophilic steroids.
3. On the interpretation of the enhancement of the release rates upon addition of a hydrophilic additive of mild osmotic action in the PDMS matrix on the basis of the Maxwell model for the permeability of a two-phase system, consisting of a PDMS continuous phase characterized by a much lower permeability than that of the fully swollen PEG dispersed phase. To our knowledge this theoretical approach has not been previously applied to PDMS-based controlled release systems.
4. On the achievement of constant release rate of a drug through symmetrical three-layer devices and the successful theoretical simulation on the basis of a mathematical model.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	<i>i</i>
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	<i>iii</i>
ABSTRACT.....	<i>ix</i>
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	<i>xv</i>
A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	<i>1</i>
1. ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ.....	<i>1</i>
1.1 ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	<i>1</i>
1.1.1 ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	<i>1</i>
1.1.2 ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΣΤΗΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ	<i>4</i>
1.1.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ.....	<i>5</i>
1.2 ΔΙΑΧΥΣΗ ΚΑΙ ΡΟΦΗΣΗ ΣΕ ΠΟΛΥΜΕΡΗ.....	<i>10</i>
1.2.1 ΟΡΙΣΜΟΙ – 1 ^{ος} ΝΟΜΟΣ ΤΟΥ FICK	<i>10</i>
1.2.2 ΕΞΙΣΩΣΗ ΔΙΑΧΥΣΕΩΣ – 2 ^{ος} ΝΟΜΟΣ ΤΟΥ FICK.....	<i>12</i>
1.2.3 ΠΕΙΡΑΜΑ ΡΟΦΗΣΕΩΣ	<i>13</i>
1.2.4 ΠΕΙΡΑΜΑ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ.....	<i>14</i>
1.3 ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΑΠΟ ΜΟΝΟΛΙΘΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΥΠΟΥ ΜΗΤΡΑΣ.....	<i>17</i>
1.3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	<i>17</i>
1.3.2 ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΑΠΟ ΜΟΝΟΛΙΘΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ	<i>19</i>
1.3.2.1 Αποδέσμευση διαλυμένης ουσίας.....	<i>20</i>
1.3.2.2 Αποδέσμευση διεσπαρμένης ουσίας.....	<i>22</i>
1.4 ΠΟΛΥΣΤΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ	<i>26</i>
1.5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	<i>29</i>
2. ΒΟΥΛΚΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΠΟΛΥΣΙΛΟΞΑΝΩΝ	<i>33</i>
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	<i>33</i>
2.2 ΒΟΥΛΚΑΝΙΣΜΟΣ.....	<i>33</i>
2.3 ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	<i>36</i>
2.3.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	<i>36</i>
2.3.2 ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ.....	<i>37</i>
2.3.2.1 Βασικές έννοιες.....	<i>37</i>
2.3.2.2 Μηχανικές ιδιότητες ελαστομερών.....	<i>39</i>
2.3.3 ΔΙΟΓΚΩΣΗ ΤΟΥ ΔΙΚΤΥΩΜΕΝΟΥ ΠΟΛΥΜΕΡΟΥΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΙΚΟ ΔΙΑΛΥΤΗ	<i>41</i>
2.3.4 ΡΟΦΗΣΗ ΝΕΡΟΥ ΑΠΟ ΥΔΡΟΦΟΒΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΜΕ ΕΓΚΛΕΙΣΤΕΣ ΟΣΜΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ	<i>45</i>
2.3.5 ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΣΥΝΘΕΤΩΝ ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ	<i>49</i>
2.4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	<i>52</i>
3. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΠΟΛΥΣΙΛΟΞΑΝΩΝ.....	<i>55</i>
3.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ.....	<i>55</i>
3.2 ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ	<i>55</i>
3.3 ΥΔΡΟΦΙΛΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ PDMS	<i>58</i>

3.3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	58
3.3.2 ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ	58
3.3.3 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗΝ ΚΥΡΙΑ ΜΑΖΑ	58
3.4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	63
B. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	67
4. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	69
4.1 ΥΛΙΚΑ	69
4.1.1 ΠΟΛΥΔΙΜΕΘΥΛΟΞΙΛΟΞΑΝΗ	69
4.1.2 ΠΟΛΥΑΙΘΥΛΕΝΟΓΛΥΚΟΛΗ (POLYETHYLENE GLYCOL, PEG)	71
4.1.3 ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ	72
4.2 ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ	76
4.2.1 ΤΥΠΟΙ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ – ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΟΣ	76
4.2.2 ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ ΠΟΛΥΔΙΜΕΘΥΛΟΞΙΛΟΞΑΝΗΣ	77
4.2.3 ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ ΜΕ ΕΝΣΩΜΑΤΩΜΕΝΗ ΠΟΛΥΑΙΘΥΛΕΝΟΓΛΥΚΟΛΗ Η/ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟ	77
4.2.4 ΠΟΛΥΣΤΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ	78
4.2.5 ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΟΣ	79
4.3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	79
4.3.1 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY, DSC) – ΑΡΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	79
4.3.1.1 Εφαρμογή της Διαφορικής Θερμιδομετρίας Σάρωσης στη μελέτη της αντίδρασης δικτύωσης του πολυμερούς	81
4.3.1.2 Χαρακτηρισμός των δικτυωμένων μεμβρανών με χρήση Διαφορικής Θερμιδομετρίας Σάρωσης	84
4.3.2 ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (SCANNING ELECTRON MICROSCOPY, SEM)	84
4.3.3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΙΚΟ ΔΙΑΛΥΤΗ	85
4.3.4 ΔΟΚΙΜΗ ΕΦΕΛΚΥΣΜΟΥ – ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΤΡΟΥ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ	86
4.3.5 ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΡΟΦΗΣΗΣ ΝΕΡΟΥ ΣΕ ΜΗΤΡΕΣ PDMS-PEG	87
4.3.6 ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΕΞΙΣΟΡΡΟΠΗΣΗΣ – ΕΚΡΟΦΗΣΗΣ	87
4.3.7 ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ	88
4.3.8 ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ	90
4.3.8.1 Κινητική αποδέσμευσης και παράλληλη ρόφηση νερού στους 25°C	90
4.3.8.2 Πειράματα αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών στους 37°C	92
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	97
5. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΜΗΤΡΩΝ PDMS-PEG.....	99
5.1 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΚΤΥΩΣΗΣ ΤΗΣ PDMS ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΤΗΣ PEG ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ DSC	99
5.2 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ PDMS-PEG – ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑΣ ΣΑΡΩΣΗΣ	104
5.3 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΔΙΚΤΥΩΜΕΝΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗΣ ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑΣ ΣΑΡΩΣΗΣ	107
5.4 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ PDMS-PEG – ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΤΑΥΡΟΔΕΣΜΩΝ	111
5.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ.....	115
5.5.1 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΦΕΛΚΥΣΜΟΥ	115
5.5.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΟΥ MAXWELL ΓΙΑ ΔΙΦΑΣΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ	122
5.5.3 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΤΑΥΡΟΔΕΣΜΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΜΕΤΡΟ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ <i>E</i>	124

5.6 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΡΟΦΗΣΗΣ ΝΕΡΟΥ	126
5.6.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΙΣΡΟΦΟΥΜΕΝΗΣ ΠΟΣΟΤΗΤΑΣ ΝΕΡΟΥ ΜΕ ΤΟ ΜΕΤΡΟ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΥΝΘΕΤΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ PDMS-PEG	130
5.7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	133
5.8 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	136
6. ΜΗΤΡΕΣ PDMS ΚΑΙ PDMS-PEG ΜΕ ΕΝΣΩΜΑΤΩΜΕΝΕΣ	139
ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ.....	139
6.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΜΗΤΡΩΝ PDMS ΚΑΙ PDMS-PEG ΜΕ ΕΝΣΩΜΑΤΩΜΕΝΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΗΣ ΞΑΝΘΙΝΗΣ	140
6.1.1 ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΗΤΡΩΝ ΜΕ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ ...	140
6.1.2 ΘΕΡΜΙΚΟΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΜΗΤΡΩΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ	143
6.1.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ ΤΩΝ ΜΗΤΡΩΝ PDMS-PEG ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ	147
6.1.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΙΣ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	148
6.2 ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΑΠΟ ΜΗΤΡΕΣ PDMS	152
6.2.1 ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ, ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΦΕΪΝΗ ΣΤΟΥΣ 37°C	152
6.2.2 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΩΝ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΗΝ PDMS	156
6.2.3 ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΜΕ ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ HIGUCHI	160
6.2.4 ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΔΙΦΥΛΛΙΝΗ ΚΑΙ ΠΡΟΞΥΦΥΛΛΙΝΗ ΣΤΟΥΣ 37°C	162
6.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ PEG ΣΤΗΝ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ.....	164
6.4 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΩΝ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΜΗΤΡΕΣ PDMS ΚΑΙ PDMS-PEG ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ.....	169
6.4.1 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	169
6.4.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΩΝ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΜΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΕΞΙΣΟΡΡΟΠΗΣΗΣ – ΕΚΡΟΦΗΣΗΣ ΑΠΟ ΔΙΟΓΚΩΜΕΝΕΣ ΜΗΤΡΕΣ.....	174
6.4.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΩΝ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ	178
6.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	181
6.6 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	183
7. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΠΟΣΟΣΤΩΝ PEG ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΗΣ ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗΣ.....	187
7.1 ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	187
7.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΩΝ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗΣ	190
7.3 ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	193
7.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	196
7.5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	199
8. ΠΟΛΥΣΤΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ – ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	201
8.1 ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ	203

8.2 ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΒΑΣΕΙ ΘΕΩΡΗΤΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ.....	208
8.2.1 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ.....	208
8.3 ΘΕΩΡΗΤΙΚΕΣ ΠΡΟΒΛΕΨΕΙΣ.....	211
8.3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	211
8.3.2 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΓΙΑ ΜΟΝΟΣΤΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ (ΣΤΡΩΜΑ Β) ΚΑΙ ΘΕΩΡΗΤΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ.....	212
8.3.3 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΤΡΙΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΜΗΤΡΑΣ ΑΒΑ.....	218
8.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	222
8.5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	225
9. ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	229
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΜΒΟΛΩΝ.....	235
ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ.....	239
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΗΛΘΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗ.....	241

Α. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ

1.1 ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

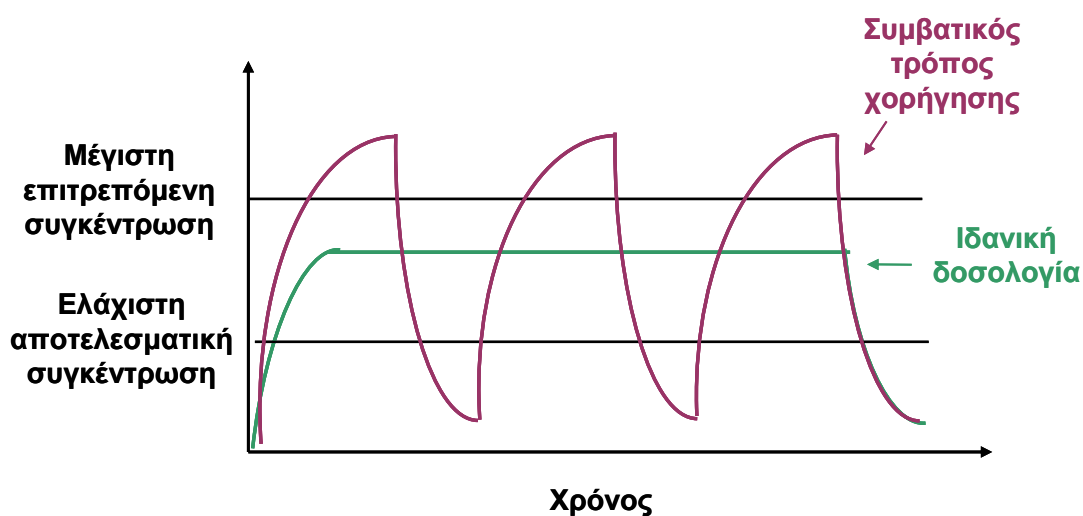
Με τον όρο «ελεγχόμενη αποδέσμευση» (Controlled Release) ορίζεται η προκαθορισμένη έκλυση μιας δραστικής ουσίας η οποία έχει συνδυαστεί με κατάλληλο τρόπο με ένα φυσικό ή συνθετικό πολυμερές. Η έκλυση αυτή μπορεί να είναι σταθερή για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα ή κυκλική ή μπορεί να ενεργοποιηθεί από περιβαλλοντικούς ή άλλους παράγοντες. Σκοπός της ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι, σε κάθε περίπτωση, η παρατεταμένη αλλά και ελεγχόμενη χορήγηση της δραστικής ουσίας με παράλληλη ελαχιστοποίηση των παρενεργειών στον ασθενή ή στο περιβάλλον και εξάλειψη φαινομένων υπερ- ή υποδοσολογίας.

Ο τομέας της ελεγχόμενης αποδέσμευσης έχει αναπτυχθεί εκθετικά τα τελευταία 20 χρόνια. Ειδικότερα, από το 2005 και μετά, έχει αυξηθεί σημαντικά ο αριθμός των δημοσιεύσεων ανά έτος που σχετίζονται με αυτό τον τομέα (ενδεικτικά ο αριθμός των δημοσιεύσεων έχει ξεπεράσει τις 100.000). Σαν αποτέλεσμα της προόδου της νανοτεχνολογίας και της επιστήμης της χημικής και φαρμακευτικής μηχανικής, ακόμα περισσότερα υλικά λειτουργούν ως φορείς που χρησιμοποιούνται στην ελεγχόμενη αποδέσμευση. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται (εκτός των λιποσωμάτων, των πολυμερών και των μυκηλίων) και διάφοροι τύποι νανοσωματιδίων, νανοσωλήνων, νανοσφαιριδίων κλπ¹.

1.1.1 ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΣΥΜΒΑΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τα πολυμερή και οι συνθετικές μεμβράνες χρησιμοποιούνται σαν ένα αποτελεσματικό και αξιόπιστο μέσο για την επίτευξη επιθυμητών ρυθμών ελεγχόμενης έκλυσης φαρμακευτικών δραστικών ουσιών αλλά και φυτοφαρμάκων, εντομοκτόνων και ζιζανιοκτόνων. Τα τελευταία χρόνια οι τεχνολογικές εφαρμογές της ελεγχόμενης αποδέσμευσης επεκτάθηκαν σε σημαντικό βαθμό, αφού έγινε εμφανές ότι πλήθος χημικών ενώσεων που απαντώνται σε φάρμακα και

φυτοφάρμακα μπορεί να είναι τοξικές και σε ορισμένες περιπτώσεις μη αποτελεσματικές όταν χορηγούνται με συμβατικές μεθόδους. Με τη χορήγηση των συνήθων φαρμακοτεχνικών μορφών συχνά χορηγούνται δόσεις υψηλότερες των απαιτούμενων ώστε να επιτευχθεί και να διατηρηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα η απαιτούμενη θεραπευτική συγκέντρωση στα σημεία δράσεως, όμως οι υψηλές χορηγούμενες δόσεις μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικά φαινόμενα². Με το συμβατικό τρόπο χορήγησης, οι δραστικές ουσίες εισάγονται στο σύστημα κατά περιοδικό και μη εκλεκτικό τρόπο. Τα φάρμακα διαμέσου του κυκλοφορικού συστήματος διακινούνται στο σώμα και η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας φτάνει σε πολύ υψηλά επίπεδα κατά το αρχικό διάστημα μετά τη χορήγηση. Με την πάροδο του χρόνου η συγκέντρωση ελαττώνεται εξαιτίας της μεταβολικής πορείας και απαιτείται επανάληψη της χορήγησης ώστε να αποφευχθεί η μείωση της συγκέντρωσης της δραστικής ουσίας κάτω από το ελάχιστο αποτελεσματικό επίπεδο (Σχήμα 1.1). Παράλληλα ο κίνδυνος παρενεργειών οφειλόμενων στη μη εκλεκτική κατεύθυνση του φαρμάκου στην πάσχουσα περιοχή είναι πιθανός.



Σχήμα 1.1 Επίπεδα συγκεντρώσεων φαρμάκου στο αίμα μετά από συμβατική χορήγηση και μέσω προϊόντος ελεγχόμενης αποδέσμευσης (ιδανική δοσολογία).

Αντίθετα με τη χορήγηση μορφών ελεγχόμενης αποδέσμευσης επιδιώκεται η αποφυγή των παραπάνω φαινομένων, η ελαχιστοποίηση των παρενεργειών και η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας με τη διατήρηση σταθερών συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και εντός των θεραπευτικών ορίων (Σχήμα 1.1).

Ανάλογα φαινόμενα εμφανίζονται και στις περιπτώσεις χρήσης των φυτοφαρμάκων.

Συνοψίζοντας, μερικά από τα πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν τα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι τα ακόλουθα^{2,3}:

1. Βελτιστοποίηση της δοσολογίας (διατήρηση της συγκέντρωσης σε επιθυμητά όρια).
2. Παρατεταμένη δράση (επέκταση του χρόνου δραστηρότητας για ίσες ποσότητες δραστικής ουσίας).
3. Μικρότερη απαιτούμενη δόση (τοπική χρήση). Ιδιαίτερα σημαντικό στις χρόνιες παθήσεις.
4. Περιορισμός των ανεπιθύμητων ενεργειών. Αποφυγή συσσώρευσης φαρμάκου στον οργανισμό.
5. Βελτιωμένη φαρμακοκινητική απορρόφηση.
6. Καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς.
7. Οικονομικό όφελος.
8. Μείωση προβλημάτων βιοσυμβατότητας μεταξύ ασθενούς και φαρμάκου.

Παρά τα πλεονεκτήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω, τα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης παρουσιάζουν και μια σειρά μειονεκτημάτων όπως⁴:

1. Αύξηση του κόστους (σε ορισμένες περιπτώσεις).
2. Απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος για την επίτευξη των θεραπευτικών συγκεντρώσεων και εμφανίζεται μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα σε ορισμένα προϊόντα.
3. Επίδραση στο περιβάλλον του εναπομείναντος πολυμερούς και των προσθέτων του (πλαστικοποιητές, σταθεροποιητές, αντιοξειδωτικά, πληρωτικά μέσα κλπ) στην περίπτωση φυτοφαρμάκων.
4. Καθυστερημένη αποδέσμευση μπορεί να επιβραδύνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα και να επιμηκύνει την διάρκεια τυχόν παρενεργειών.
5. Πιθανή χειρουργική επέμβαση για την απομάκρυνση εμφυτεύματος μετά το πέρας της λειτουργίας του.

1.1.2 ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΣΤΗΝ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ

Το εύρος των εφαρμογών των συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης έχει ως αποτέλεσμα τη χρησιμοποίηση μιας πληθώρας πολυμερών, τα οποία συνδυάζοντας τα με την εκάστοτε δραστική ουσία και τον κατάλληλο μηχανισμό αποδέσμευσης, δίνουν το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα.

Τα κριτήρια βάσει των οποίων επιλέγονται τα πολυμερή που θα χρησιμοποιηθούν σε συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι το μοριακό βάρος, η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης και η χημική τους σύσταση^{3,4}. Επιπροσθέτως, πρέπει να είναι χημικά αδρανή έναντι της δραστικής ουσίας, χημικώς σταθερά και μη τοξικά. Θα πρέπει να κατασκευάζονται σχετικά εύκολα και να επιτρέπουν την ενσωμάτωση μεγάλων ποσοτήτων δραστικής ουσίας χωρίς να υποβαθμίζονται οι μηχανικές τους ιδιότητες. Τέλος, θα πρέπει να έχουν χαμηλό κόστος παραγωγής για να είναι ανταγωνιστικά.

Τα πολυμερή που χρησιμοποιούνται μπορεί να είναι είτε φυσικά, είτε συνθετικά. Τα φυσικά πολυμερή που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι πρωτεΐνες, άμυλο, ζελατίνη, αραβικό κόμμι, ενώσεις της κυτταρίνης (αιθυλοκυτταρίνη, μεθυλοκυτταρίνη, νιτροκυτταρίνη) και το κολλαγόνο. Τα συνθετικά πολυμερή, χρησιμοποιούνται ως μέσο ελέγχου της αποδέσμευσης φαρμακευτικών ουσιών ήδη από την δεκαετία του 1970^{4,5}. Τα συνθετικά πολυμερή που χρησιμοποιούνται είναι το πολυβουταδιένιο, το πολυισοπρένιο, η πολυσιλοξάνη (βιοσυμβατά και μονωτικά υλικά), το ακρυλονιτρίλιο, το ελαστομερές στυρενίου-βουταδιενίου, η πολυβινυλική αλκοόλη (για υδροφιλικότητα και αντοχή), το πολυαιθυλένιο (για σκληρότητα και έλλειψη διόγκωσης), το πολυπροπυλένιο, το πολυστυρένιο, η πολυουρεθάνη (για ελαστικότητα), τα πολυαμίδια, οι πολυεστέρες, η πολυαιθυλενογλυκόλη (που χρησιμοποιείται ως δικτυωμένη υδροπηκτή), ο πολυμεθακρυλικός μεθυλεστέρας (για φυσική αντοχή και διαφάνεια) που χρησιμοποιείται σε οφθαλμικές παθήσεις και σε παθήσεις στα κόκαλα, κ.ά.⁶.

Ένα χαρακτηριστικό ιστορικό παράδειγμα αποτελεί η πολυδιμεθυλοσιλοξάνη (βιοσυμβατή) που χρησιμοποιήθηκε υπό μορφή υποδορείων εμφυτευμάτων (Norplant®), ή ενδομήτριων διατάξεων (Progestasert®) για την ελεγχόμενη, μακροχρόνια έκλυση αντισυλληπτικών στεροειδών ορμονών. Μεμβράνες από πολυδιμεθυλοσιλοξάνη χρησιμοποιούνται ως συστήματα μεταφοράς φαρμάκων, σε

καθετήρες, σε προσθετικές επεμβάσεις, σε ανάπλαση ιστών⁶. Επιπρόσθετο παράδειγμα είναι τα ενδοφθάλμια σκευάσματα από συμπολυμερή πολυαιθυλενίου–πολυβινυλικής αλκόλης για την έκλυση πιλοκαρπίνης στη θεραπεία του γλαυκώματος (Ocucert®).

Μια ενδιαφέρουσα κατηγορία συνθετικών πολυμερών που έχει αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια^{7,8} είναι οι πολυεστέρες του πολυγαλακτικού και του πολυγλυκολικού οξέος, καθώς και τα συμπολυμερή τους που βρίσκουν εφαρμογή είτε υπό μορφή μικροσφαιριδίων για αποδέσμευση φαρμάκου είτε ως χειρουργικά νήματα είτε ως εμφυτεύματα καθώς και σε επικάλυψη στεντ⁶. Το πλεονέκτημα των ενώσεων αυτών είναι πως αποικοδομούνται σε προϊόντα που μεταβολίζονται και αποβάλλονται από τον οργανισμό ως προϊόντα μεταβολικής δραστηριότητας.

Τέλος, μια ακόμα κατηγορία πολυμερών που χρησιμοποιούνται στην ελεγχόμενη αποδέσμευση είναι οι υδροπηκτές που χρησιμοποιούνται για ενσωμάτωση και επακόλουθη αποδέσμευση δραστικών ουσιών. Με κατάλληλο σχεδιασμό οι υδροπηκτές μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε διάφορες εφαρμογές όπως παρατεταμένης δράσης, στοχευμένης ή συγκεκριμένης αποδέσμευσης βιομορίων. Οι υδροπηκτές αυτές, αναλόγως της χημικής τους σύστασης μπορεί να είναι ευαίσθητες σε εξωτερικούς παράγοντες και να ανταποκρίνονται στη μεταβολή αυτών. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να είναι η μεταβολή του pH, της θερμοκρασίας ή της ιονικής ισχύος (όπου η αντιστρέψιμη διαδικασία διόγκωσης-συρρίκνωσης ρυθμίζει το ποσοστό αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας). Τα πολυμερή αυτά ονομάζονται «έξυπνα» πολυμερή (smart polymers) και παρουσιάζουν μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον^{9,10}.

1.1.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

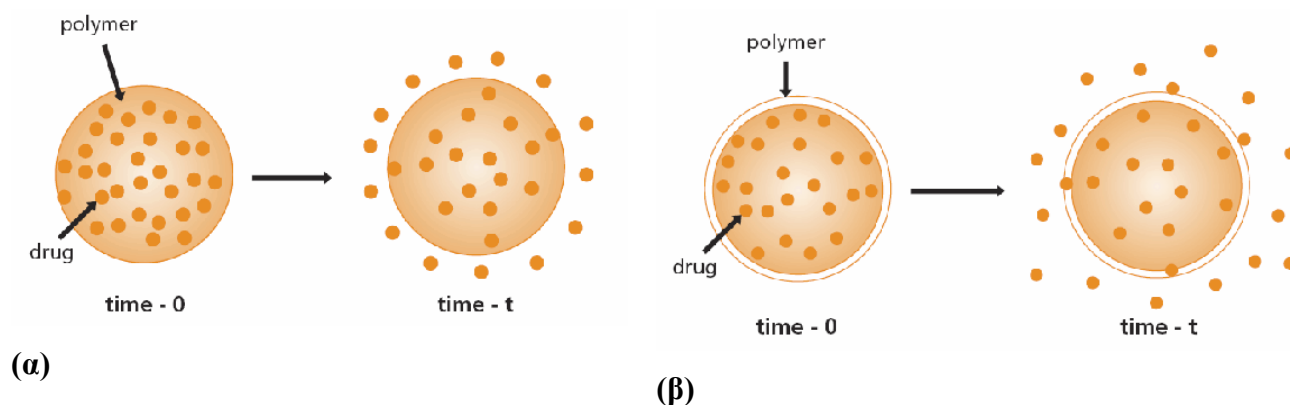
Σε ένα ιδανικό σύστημα ελεγχόμενης αποδέσμευσης, ο ιδανικός μηχανισμός θα ήταν εκείνος κατά τον οποίο ακολουθείται κινητική μηδενικής τάξης, δηλαδή η αποδέσμευση της ουσίας είναι χρονικά ανεξάρτητη. Στην πράξη όμως, καθώς τα επίπεδα της δραστικής ουσίας, μέσα στο σύστημα ελαττώνονται, ο ρυθμός αποδέσμευσης της επίσης ελαττώνεται. Βέβαια υπάρχουν και περιπτώσεις όπου επιδιώκεται η αποδέσμευση του φαρμάκου να έχει παλλόμενο ρυθμό (δηλαδή απότομη αποδέσμευση μετά από κάποιο διάστημα μηδενικής αποδέσμευσης) ακολουθώντας τον εικοσιτετράωρο βιολογικό κύκλο του οργανισμού (πχ άσθμα) ή να

αποδεσμεύεται το φάρμακο μόνο κατόπιν ερεθίσματος (πχ η αποδέσμευση της ινσουλίνης να ενεργοποιείται από τα υψηλά επίπεδα σακχάρου).

Οι τρεις κυριότεροι μηχανισμοί αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από το πολυμερές είναι η διάχυση, η ώσμωση και η χημική αποικοδόμηση. Αυτοί μπορούν να παρατηρηθούν μεμονωμένα ή ταυτόχρονα σε ένα δεδομένο σύστημα.

Διάχυση

Στα συστήματα όπου η αποδέσμευση της ουσίας ελέγχεται από τη διάχυση, η δραστική ουσία μπορεί να είναι διαλυμένη ή/και διεσπαρμένη μέσα στο πολυμερές. Η διάχυση συμβαίνει όταν η δραστική ουσία περνά διαμέσου του πολυμερούς το οποίο σχηματίζει τη διάταξη ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Η διάχυση μπορεί να συμβεί σε μακροσκοπική κλίμακα – διαμέσου πόρων στην πολυμερική μήτρα – ή σε μοριακό επίπεδο, διαμέσου των πολυμερικών αλυσίδων. Γενικά η διάχυση της ουσίας μέσω της πολυμερικής μήτρας λαμβάνει χώρα σχεδόν πάντα σε όλα τα συστήματα, αλλά συνήθως ως χαρακτηριστικά συστήματα των οποίων η αποδέσμευση ελέγχεται από τη διάχυση της δραστικής ουσίας, αναφέρονται τα τύπου μήτρας και δεξαμενής (Σχήμα 1.2).



Σχήμα 1.2 Σχηματική αναπαράσταση (α) μονολιθικού συστήματος τύπου μήτρας και (β) συστήματος τύπου δεξαμενής

Στα συστήματα Μήτρας (**Matrix Systems**) το φάρμακο αναμιγνύεται ομοιογενώς με το πολυμερές, είτε διαλύεται είτε διασπείρεται μέσα σε αυτό (Σχήμα 1.2α). Αν και η αποδέσμευση του φαρμάκου δεν ακολουθεί συνήθως κινητική μηδενικής τάξης τα συστήματα αυτά είναι πολύ δημοφιλή διότι είναι απλά, παρασκευάζονται εύκολα και

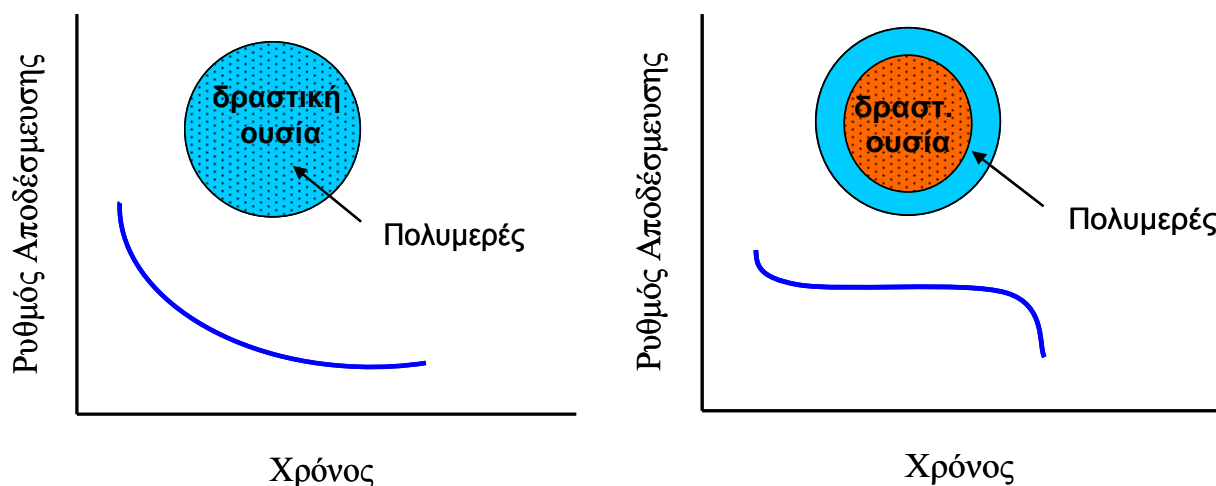
επιτυγχάνουν χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα παρατεταμένη αποδέσμευση του φαρμάκου.

Στα συστήματα της κατηγορίας αυτής εντάσσονται και τα συστήματα στα οποία η αποδέσμευση ελέγχεται από τη διόγκωση του πολυμερούς. Στα ελεγχόμενα από τη διόγκωση συστήματα (**Swelling Controlled Systems**) όπως ονομάζονται, η δραστική ουσία κατανέμεται ομοιογενώς εντός υαλώδους πολυμερικού υλικού με αποτέλεσμα τη δημιουργία μήτρας. Επειδή δε τα ξηρά πολυμερή δεν είναι διαπερατά, το φάρμακο είναι πλήρως αποκλεισμένο εντός της μήτρας. Όταν το σύστημα βρεθεί σε υδατικό διάλυμα το νερό αρχίζει να διεισδύει εντός της μήτρας με αποτέλεσμα να αρχίζει η διόγκωση της και περαιτέρω η «χαλάρωση» του συστήματος, πράγμα που έχει σαν αποτέλεσμα να αρχίσει η διάχυση του ενσωματωμένου φαρμάκου από το σύστημα προς το περιβάλλον. Επιπλέον, το μέγεθος των μορίων της δραστικής ουσίας, το πορώδες της πολυμερικής μήτρας (συνολικά κενός διαθέσιμος όγκος), ο βαθμός δικτύωσης, και τα χαρακτηριστικά της διόγκωσης του πολυμερούς είναι παράγοντες που ελέγχουν τον ρυθμό αποδέσμευσης.

Στην κατηγορία των συστημάτων τύπου μήτρας συμπεριλαμβάνονται και οι πολυστρωματικές διατάξεις (**Multilayer Devices**). Τα συστήματα αυτά θα αναλυθούν στην παράγραφο 1.4.

Στα συστήματα δεξαμενής (**Reservoir Systems**) το φάρμακο περιέχεται εντός του πυρήνα ο οποίος περιβάλλεται από μία μεμβράνη η οποία και καθορίζει το ρυθμό αποδέσμευσης. Το φάρμακο από τη δεξαμενή μεταφέρεται και διαλύεται εντός της μεμβράνης, ακολούθως διαχέεται μέσω αυτής και τέλος μεταφέρεται στο περιβάλλον (Σχήμα 1.2β). Γενικά τα συστήματα αυτά απαιτούν πολύπλοκη παρασκευή και άρα αυξημένο κόστος σε σύγκριση με τα προηγούμενα, έχουν όμως το πλεονέκτημα ότι εμφανίζουν για μεγάλο χρονικό διάστημα αποδέσμευση μηδενικής τάξεως, και για αυτό το λόγο θεωρούνται αξιόλογα από εμπορικής και θεραπευτικής απόψεως.

Η διάχυση είναι ο μηχανισμός που θα μας απασχολήσει κατά κύριο λόγο στην παρούσα εργασία. Οι βασικές έννοιες και εξισώσεις της διάχυσης θα αναπτυχθούν αναλυτικά στην Παράγραφο 1.2.



Σχήμα 1.3 Αναπαράσταση του ρυθμού έκλυσης της δραστικής ουσίας συναρτήσει του χρόνου από (α) σύστημα τύπου μήτρας και (β) σύστημα τύπου δεξαμενής

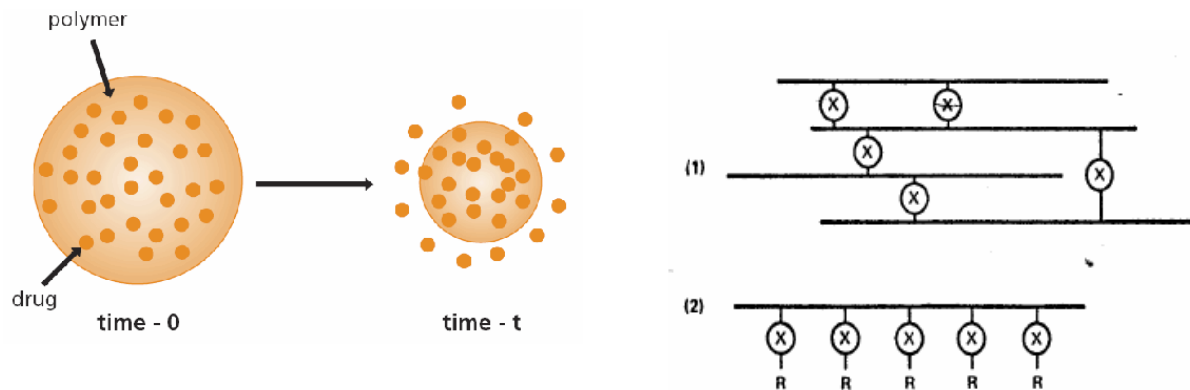
Ωσμωση

Στα συστήματα αυτά η αποδέσμευση εξαρτάται από τη διείσδυση του διαλύτη μέσα στο σύστημα. Η διείσδυση επιτυγχάνεται με την οσμωτική πίεση που δημιουργείται είτε δρώντας η δραστική ουσία ως οσμωτική, είτε προσθέτοντας μια οσμωτική ουσία (π.χ. NaCl) στην διάταξη. Σε ένα οσμωτικό σύστημα (**Osmotically Controlled System**) το φάρμακο (και η οσμωτική ουσία) περιέχεται εντός δεξαμενής η οποία περιβάλλεται από ημιπερατή μεμβράνη. Η μεμβράνη διαθέτει οπή από την οποία εξέρχεται το φάρμακο. Τα συστήματα αυτά χρησιμοποιούνται για την αποδέσμευση φαρμάκων στο γαστρεντερικό σύστημα διότι ο ρυθμός αποδέσμευσης από τα συστήματα αυτά είναι ανεξάρτητος του pH. Η αποδέσμευση εξαρτάται από τον όγκο του υγρού που εισέρχεται στο σύστημα και συνήθως ακολουθεί κινητική μηδενικής τάξεως. Συγκεκριμένα, η εταιρεία Alza υπό τη διεύθυνση του Zaffaroni A., ανέπτυξε μια σειρά συστημάτων τεχνολογίας Oros® για την αποδέσμευση φαρμάκων στο πεπτικό σύστημα¹¹.

Χημική Αποικοδόμηση

Στα συστήματα αυτά ο ρυθμός αποδέσμευσης του φαρμάκου εξαρτάται από μία χημική αντίδραση η οποία μπορεί να είναι μία υδρόλυση, μία ενζυμική αντίδραση, κ.α. Η δραστική ουσία μπορεί να είναι διασπαρμένη μεταξύ των πολυμερικών

αλυσίδων ή συνδεδεμένη με την κύρια αλυσίδα, σαν ακραία ομάδα (Σχήμα 1.4). Στην πρώτη περίπτωση, η αποδέσμευση γίνεται μόνο κατόπιν της αποικοδόμησης της μήτρας με διάσπαση σταυροδεσμών ή δεσμών της κύριας αλυσίδας. Στη δεύτερη περίπτωση, η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας γίνεται με διάσπαση των δεσμών που υπάρχουν μεταξύ πολυμερικής αλυσίδας και δραστικής ουσίας. Η κρίσιμη παράμετρος είναι η σταθερότητα του δεσμού αυτού.



(α)

(β)

Σχήμα 1.4 (α) Σχηματική αναπαράσταση διασπώμενου (βιοαποικοδομήσιμου) συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης και (β) Δύο μηχανισμοί χημικής αποικοδόμησης: (1) Διάσπαση των σταυροδεσμών και διαλυτοποίηση του πολυμερούς και (2) Διάσπαση πλευρικών ομάδων. (X): ασταθής υδρολύσιμος δεσμός (R) δραστική ουσία.

Βάσει της διαθέσιμης βιβλιογραφίας, οι κανόνες που ακολουθούνται για να αποτιμηθεί η αποικοδομησιμότητα^{7,12} των συνθετικών πολυμερών είναι οι εξής:

- Τα υδρόφιλα πολυμερή είναι πιθανότερο να διασπώνται ευκολότερα σε σχέση με τα υδρόφοβα.
- Πολυμερή με ετεροάτομα στην κύρια αλυσίδα είναι πιθανότερο να διασπώνται ευκολότερα σε σχέση με τα πολυμερή με C-C στην κύρια αλυσίδα.
- Άμορφα πολυμερή διασπώνται ευκολότερα σε σχέση με τα κρυσταλλικά πολυμερή.
- Υψηλότερο μοριακό βάρος συνεπάγεται χαμηλότερο ρυθμό διάσπασης.

1.2 ΔΙΑΧΥΣΗ ΚΑΙ ΡΟΦΗΣΗ ΣΕ ΠΟΛΥΜΕΡΗ

1.2.1 ΟΡΙΣΜΟΙ – 1^{ος} ΝΟΜΟΣ ΤΟΥ FICK

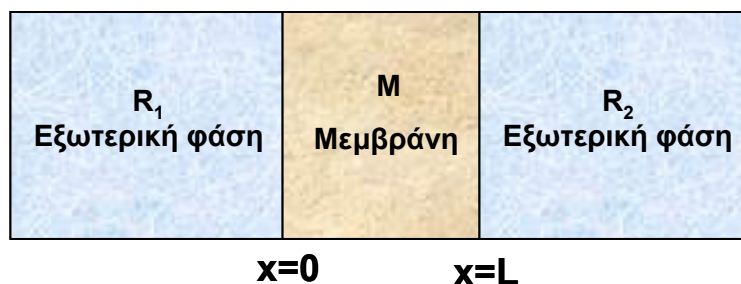
Διάχυση είναι το φαινόμενο της μεταφοράς της ύλης από ένα σημείο του συστήματος σ' ένα άλλο, σαν αποτέλεσμα τυχαίων μοριακών κινήσεων. Για την περιγραφή του φαινομένου της διάχυσης μιας ένωσης (διαχύτης) σε ένα υπόστρωμα είναι απαραίτητο να οριστούν μερικά χαρακτηριστικά του συστήματος. Θεωρούμε τη διάταξη του Σχήματος 1.5 όπου M είναι η μεμβράνη πάχους L (μέσο διάχυσης) που βρίσκεται σε επαφή με δύο δεξαμενές διαχύτη, R_1 , R_2 οι οποίες αποτελούν την εξωτερική (υγρή ή αέρια) φάση. Στην κατάσταση ισορροπίας έχουμε εξίσωση των χημικών δυναμικών του διαχύτη μέσα στη μεμβράνη και την εξωτερική φάση (μ , μ_R αντίστοιχα), δηλαδή

$$\mu_R = \mu,$$

όπου

$$\mu_R = \mu_R^\circ + RT \ln a_R \text{ και } \mu = \mu^\circ + RT \ln a \quad (1.1)$$

μ_R° , μ° είναι οι τιμές των μ_R , μ αντίστοιχα, στην κατάσταση αναφοράς και a_R , a οι ενεργότητες του διαχύτη, στις δεξαμενές και την μεμβράνη αντίστοιχα. Θεωρώντας ότι οι συνθήκες αναφοράς της μεμβράνης και της εξωτερικής φάσης είναι ίδιες (δηλαδή $\mu_R^\circ = \mu^\circ$) στην ισορροπία προκύπτει $a_R = a$.



Σχήμα 1.5 Σχηματική παράσταση πειράματος διαχύσεως. Μεμβράνη M σε επαφή με δύο δεξαμενές διαχύτη R_1 και R_2 .

Συντελεστής διαλυτότητας

Ο συντελεστής διαλυτότητας (ή συντελεστής κατανομής) S^{13} αναφέρεται στην ποσότητα του διαλύτη που μπορεί να ροφηθεί από τη μεμβράνη όταν αυτή ισορροπεί με διαλύτη ενεργότητας a_R και ορίζεται από τη σχέση 1.2:

$$S = \left(\frac{C}{a}\right)_{ισορ} = \left(\frac{C}{a_R}\right)_{ισορ} \quad (1.2)$$

όπου C (mol ανά μονάδα όγκου μεμβράνης) είναι η συγκέντρωση του διαλύτη μέσα στη μεμβράνη σε ισορροπία με διαλύτη ενεργότητας a_R .

Στα συστήματα ελέγχόμενης αποδέσμευσης που μελετώνται στην παρούσα διατριβή στους χώρους R1, R2 βρίσκεται διάλυμα του διαλύτη συγκέντρωσης c και συνήθως χρησιμοποιείται ο συντελεστής κατανομής K , ο οποίος ορίζεται από τη σχέση:

$$K = \frac{C}{c} \quad (1.3)$$

Αν το σύστημα συμπεριφέρεται σαν ιδανικό τότε η συγκέντρωση C είναι ανάλογη της c (δηλαδή τα μόρια δεν αλληλεπιδρούν με το πολυμερές) και ο K είναι σταθερός.

Συντελεστής Διαχύσεως – 1^{ος} Νόμος του Fick

Έστω ότι μακροσκοπικά τα διαχεόμενα μόρια κινούνται στη μεμβράνη κατά τη διεύθυνση x με ταχύτητα u_x και με κινούσα δύναμη τη βαθμίδα χημικού δυναμικού στη μεμβράνη $\partial\mu/\partial x$, ενάντια σε μια αντίσταση οφειλόμενη στο υλικό της μεμβράνης και η οποία μετράται από το συντελεστή τριβής F , που ορίζεται στην εξίσωση (1.4).

Για μονοδιάστατη διάχυση κατά τον άξονα x , σε χρόνο t και στη θέση x στο εσωτερικό μεμβράνης η πυκνότητα ροής J_x (mol/cm²s) του διαλύτη ανά μονάδα επιφανείας είναι¹³:

$$J_x = u_x C = -\left(\frac{C}{F}\right) \frac{\partial\mu}{\partial x} = -D_T \frac{C}{RT} \frac{\partial\mu}{\partial x} \quad (1.4)$$

όπου $D_T = RT/F$ ο θερμοδυναμικός συντελεστής διαχύσεως μετρούμενος σε cm²/s και ο οποίος εκφράζει την κινητικότητα των μορίων του διαλύτη στη μεμβράνη.

Η Σχέση 1.4 λόγω της Σχέσης 1.1 παίρνει τελικά τη μορφή:

$$J_x = -\left(\frac{D_T C}{a}\right) \frac{\partial a}{\partial x} = -(D_T S) \frac{\partial a}{\partial x} = -P \frac{\partial a}{\partial x} \quad (1.4a)$$

όπου P ο συντελεστής διαπερατότητας (ή διελεύσεως) μετρούμενος σε cm^2/s . Ο συντελεστής διαπερατότητας P ορίζεται ως το γινόμενο των συντελεστών διαλυτότητας S και διαχύσεως D_T :

$$P = D_T S \quad (1.5)$$

Η εξίσωση 1.4α αποτελεί τη γενικευμένη εξίσωση διαχύσεως που βασίζεται στις αρχές της θερμοδυναμικής¹⁴.

Αν θεωρηθεί ότι (α) η μόνη κινούσα δύναμη στο μέσο κατά τον άξονα x είναι η διαφορά της συγκέντρωσης (β) ότι δεν υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μορίων και (γ) ότι το μέσο είναι ομοιογενές, τότε η ροή του διαχύτη ανά μονάδα επιφανείας δίνεται από τη σχέση^{14,15}:

$$J_x = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (1.6)$$

όπου D (cm^2/sec) είναι ο συντελεστής διαχύσεως κατά Fick ή απλά ο συντελεστής διαχύσεως. Για σταθερό D , η σχέση (5) είναι γνωστή ως νόμος του Fick. Σε θερμοδυναμικά μη ιδανικά συστήματα, αν οι D_T και S εξαρτώνται μόνο από τη συγκέντρωση C (ή την ενεργότητα a), συνδυάζοντας τις σχέσεις (1.4) και (1.5) προκύπτει η σχέση μεταξύ D και D_T :

$$D = D_T S \frac{\partial a}{\partial C} \quad (1.7)$$

1.2.2 ΕΞΙΣΩΣΗ ΔΙΑΧΥΣΕΩΣ – 2^{ος} ΝΟΜΟΣ ΤΟΥ FICK

Η αρχή διατήρησης της μάζας στη μεμβράνη εκφράζεται από τη σχέση:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\frac{\partial J}{\partial x} \quad (1.8)$$

Η εξίσωση διαχύσεως προκύπτει από το συνδυασμό των εξισώσεων (1.4α) και (1.8):

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial(Sa)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D_T S \frac{\partial a}{\partial x} \right) \quad (1.9)$$

Ενώ από το συνδυασμό των σχέσεων (1.6) και (1.8) προκύπτει:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad (1.10)$$

Αν ο D είναι σταθερός τότε η σχέση (1.10) γράφεται:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (1.11)$$

Η τελευταία σχέση είναι γνωστή και ως δεύτερος νόμος του Fick. Για να υπάρξει μια σχέση μεταξύ πειραματικά μετρήσιμων ποσοτήτων και του D , η εξίσωση διαχύσεως θα πρέπει να λυθεί για οριακές συνθήκες¹⁵ κατάλληλες για τις εκάστοτε πειραματικές συνθήκες.

Γενικά τα συστήματα διαχύσεως διακρίνονται στις εξής κατηγορίες:

1. Ιδανικά συστήματα, τα οποία ακολουθούν το νόμο του Fick. Σε αυτά τα συστήματα οι D_T, S είναι σταθεροί, οπότε $S = dC/da$ και έτσι η εξίσωση (1.7) δίνει $D_T = D$. Οι εξισώσεις (1.9) και (1.10) θα είναι ταυτόσημες και θα έχουν ακριβή αριθμητική λύση. Ιδανικότητα παρατηρείται όταν δεν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των μορίων του διαχύτη και μεταξύ των μορίων διαχύτη-πολυμερούς.
2. Μη ιδανικά συστήματα, στα οποία ο S και πιθανώς ο D_T είναι συναρτήσεις μόνο της C (ή a). Τα συστήματα αυτά τείνουν να γίνουν ιδανικά όταν η συγκέντρωση πλησιάζει το μηδέν. Σε αυτά τα συστήματα όταν ο S ελαττώνεται (ή αυξάνεται) αυξανόμενης της ενεργότητας, ο D αντίστοιχα αυξάνεται (ή ελαττώνεται) σε σχέση με τον D_T . Συχνά αποκαλούνται συστήματα «κατά Fick» και για την περιγραφή τους χρησιμοποιείται η σχέση (1.10), η οποία εκτός ορισμένων περιπτώσεων λύνεται με προσεγγιστικές και άλλες αριθμητικές μεθόδους.
3. Συστήματα στα οποία ο S και/ή ο D_T είναι συναρτήσεις και άλλων μεταβλητών-εκτός της συγκέντρωσης- όπως η απόσταση x (ανομοιογενές υπόστρωμα) ή ο χρόνος t (υπόστρωμα με χρονικώς εξαρτώμενες ιδιότητες, όπως φαινόμενα χαλάρωσης του πολυμερούς). Για την περιγραφή τους είναι προτιμότερη η σχέση (1.9). Η διάχυση στα συστήματα αυτά ονομάζεται «ανώμαλη» ή ασύμβατη με την κατά Fick κινητική.

1.2.3 ΠΕΙΡΑΜΑ ΡΟΦΗΣΕΩΣ

Ένα από τα βασικά πειράματα στη μελέτη της διάχυσης είναι το πείραμα ροφήσεως, όπου προσδιορίζεται η ποσότητα Q_t του διαχύτη που ροφάται ή εκροφάται από τη μεμβράνη σε χρόνο t .

Η μεμβράνη Μ (Σχήμα 1.5), βρίσκεται αρχικά σε ισορροπία με τις δεξαμενές R_1 και R_2 (ενεργότητας a_o και αντίστοιχα συγκεντρώσης c_o και οι δύο) και έχει σταθερή ενεργότητα διαχύτη a_o (συγκέντρωση C_o). Τη χρονική στιγμή $t=0$ η τιμή της ενεργότητας του διαχύτη στους χώρους των δεξαμενών μεταβάλλεται ακαριαία και από την τιμή a_o λαμβάνει νέα σταθερή τιμή a_1 (συγκέντρωση c_1). Έτσι οι αρχικές οριακές συνθήκες του πειράματος (για ένα κατά Fick σύστημα) είναι:

$$a(x, t = 0) = a_o = \text{σταθερό} \quad a(x = 0, t) = a(x = L, t) = a_1 = \text{σταθερό}$$

με αντίστοιχες συγκεντρώσεις

$$C(x, t = 0) = C_o = Sc_o \quad C(x = 0, t) = C(x = L, t) = C_1 = Sc_1$$

Αν $c_1 > c_o$, το πείραμα χαρακτηρίζεται ως εισρόφησης, ενώ αν $c_1 < c_o$ το πείραμα χαρακτηρίζεται ως εκρόφησης.

Από την επίλυση της διαφορικής εξίσωσης (1.11) και σύμφωνα με τις παραπάνω οριακές συνθήκες προκύπτουν οι ισοδύναμες σχέσεις^{15,16}:

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = 4\left(\frac{Dt}{L^2}\right)^{1/2} \left[\pi^{-1/2} + \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{nL}{2\sqrt{Dt}} \right] \quad (1.12\alpha)$$

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left\{ -\frac{D(2n+1)^2 \pi^2 t}{L^2} \right\} \quad (1.12\beta)$$

όπου Q_t και Q_∞ είναι τα ποσά του διαχύτη που εκροφώνται ή εισροφώνται σε χρόνο t και σε άπειρο χρόνο αντίστοιχα, ενώ L είναι το πάχος της μεμβράνης. Οι εξισώσεις 1.12α και 1.12β παρουσιάζουν δυσκολία στο χειρισμό αλλά δίνουν εύχρηστες προσεγγιστικές λύσεις που θα συζητηθούν στην Παράγραφο 1.3.2.

1.2.4 ΠΕΙΡΑΜΑ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ

Σε ένα πείραμα διαπερατότητας προσδιορίζεται ο συντελεστής διαπερατότητας P , του διαχύτη που διέρχεται από τη μεμβράνη.

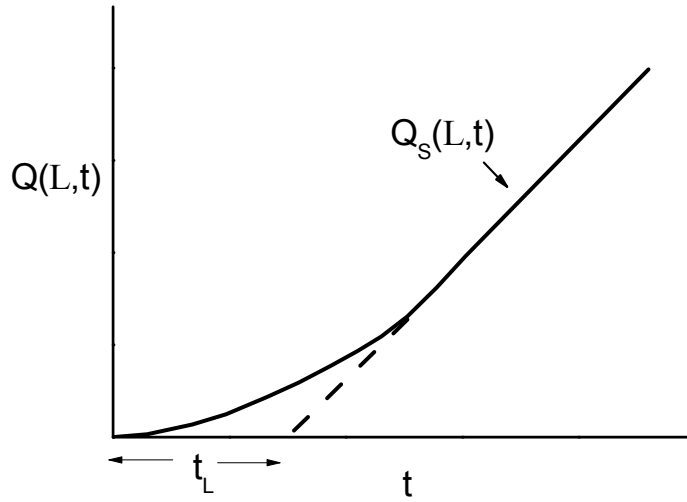
Η μεμβράνη Μ (Σχήμα 1.5), βρίσκεται σε αρχική ενεργότητα a_L (συγκέντρωση C_L) σε ισορροπία με τους χώρους R_1 , R_2 (ενεργότητας a_L και αντίστοιχα συγκεντρώσης c_L και οι δύο). Σε χρόνο $t=0$ η ενεργότητα του διαχύτη στο χώρο R_1

αυξάνεται σε a_o (συγκέντρωση c_o). Θεωρείται ότι οι ενεργότητες a_o και a_L παραμένουν σταθερές σε όλη τη διάρκεια του πειράματος. Οι οριακές συνθήκες θα είναι:

$$a(x, t = 0) = a_L = \text{σταθερό} \quad a(x = 0, t) = a_o = \text{σταθερό} \quad a(x = L, t) = a_L$$

με αντίστοιχες συγκεντρώσεις:

$$C(x, t = 0) = C_L = Sa_L \quad C(x = 0, t) = C_o = Sa_o \quad C(x = L, t) = C_L$$



Σχήμα 1.6 Ποσότητα $Q(L, t)$ διαχύτη που διέρχεται από τη μεμβράνη συναρτήσει του χρόνου t .

Μετράται η ποσότητα $Q(L, t)$ η οποία περνά μέσω της μεμβράνης στο χώρο R_2 . Εάν V_L , είναι ο όγκος της δεξαμενής R_2 και $\delta c_L(t)$ η μεταβολή της συγκέντρωσης εντός της, σε χρόνο t , τότε θα είναι $Q(L, t) = V_L \cdot \delta c_L(t)$. Ο λόγος $\delta c_L / (c_o - c_L)$ πρέπει να είναι αρκετά μικρός ώστε να μη διαταράσσονται οι οριακές συνθήκες. Στο Σχήμα 1.6 φαίνεται το διάγραμμα της ποσότητας $Q(L, t)$ του διαχύτη, που περνά από τη δεξαμενή R_1 προς τη δεξαμενή R_2 συναρτήσει του χρόνου t . Η γραφική παράσταση του σχήματος, εμφανίζει αρχικά καμπυλότητα (μεταβατική κατάσταση) και στη συνέχεια γίνεται γραμμική (μόνιμη κατάσταση). Η μόνιμη κατάσταση επιτυγχάνεται όταν η συγκέντρωση σε όλα τα σημεία της μεμβράνης δεν αλλάζει με το χρόνο. Ο δείκτης (s) υποδηλώνει μόνιμη κατάσταση, οπότε θα ισχύει: $\partial C_s / \partial t = 0$. Τότε η

Σχέση (1.8) (Αρχή Διατήρησης της Μάζας) σε συνδυασμό με τη σχέση (1.4α) ή την (1.6) παίρνει τη μορφή:

$$-\frac{dJ_s}{dx} = \frac{d}{dx} \left(P \frac{da_s}{dx} \right) = \frac{d}{dx} \left(D \frac{dC_s}{dx} \right) = 0 \quad (1.13)$$

και

$$-J_s = P \frac{da_s}{dx} = D \frac{dC_s}{dx} = \text{σταθερό} \quad (1.14)$$

Επομένως, η πυκνότητα ροής J_s είναι ανεξάρτητη της θέσης μέσα στη μεμβράνη x και του χρόνου t ενώ η ενεργότητα a_s στη μόνιμη κατάσταση (αντίστοιχα η αντίστοιχη συγκέντρωση C_s) είναι συναρτήσεις μόνο της θέσης x . Επειδή:

$$\frac{dQ(L,t)}{dt} = A \cdot J(x=L,t) \quad (1.15)$$

προκύπτει

$$\frac{dQ(L,t)}{dt} = A \cdot J_s \quad (1.16)$$

όπου A η επιφάνεια και L το πάχος της μεμβράνης. Έτσι εξηγείται γιατί το διάγραμμα $Q_s(L,t)$ είναι ευθεία.

Με ολοκλήρωση της σχέσης (1.14) με όρια από 0 έως L και για συστήματα κατά Fick προκύπτει η παρακάτω σχέση:

$$J_s = P_e \frac{(a_o - a_\ell)}{L} = D_e \frac{(C_o - C_\ell)}{L} = D_e S \frac{(c_o - c_\ell)}{L} \quad (1.17)$$

Όπου P_e και D_e είναι οι φαινόμενοι συντελεστές διαπερατότητας και διαχύσεως αντίστοιχα. Για ένα ιδανικό σύστημα $P_e \equiv P$ και $D_e \equiv D$.

Με τη χρήση πειραματικής διάταξης που μετρά την πυκνότητα ροής J_s προκύπτει απευθείας ο P_e (Σχέση 1.17). Ωστόσο για τον υπολογισμό του D_e απαιτείται η γνώση του συντελεστή διαλυτότητας S . Ένα ακόμα μέγεθος το οποίο μπορεί να προσδιοριστεί πειραματικά είναι ο χρόνος υστέρησης (time lag) t_L ¹⁶ (Σχήμα 1.6) και αντιστοιχεί στην τομή της προέκτασης του ευθύγραμμου τμήματος της καμπύλης με τον άξονα του χρόνου. Για ιδανικά συστήματα ($D = \text{σταθερός}$), ο χρόνος υστέρησης δίνεται από παρακάτω σχέση:

$$t_L = \frac{L^2}{6D} \quad (1.18)$$

Έτσι προσδιορίζοντας το συντελεστή διάχυσης D , από την τελευταία σχέση, καθώς και το συντελεστή διαπερατότητας P από τη σχέση (1.17), μπορεί να προσδιοριστεί και ο συντελεστής διαλυτότητας S από τη σχέση (1.5).

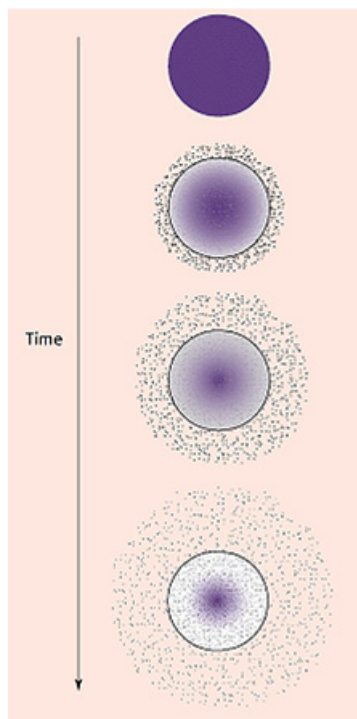
1.3 ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΑΠΟ ΜΟΝΟΛΙΘΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΥΠΟΥ ΜΗΤΡΑΣ

1.3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ως μονολιθικό ορίζεται το σύστημα ελεγχόμενης αποδέσμευσης στο οποίο η δραστική ουσία εμπεριέχεται είτε διαλυμένη, είτε διεσπαρμένη σε αδρανή πολυμερική μήτρα. Ο ρυθμός αποδέσμευσης εξαρτάται από τη διάχυση του φαρμάκου διαμέσου αυτής. Ο ρυθμός της αποδέσμευσης συνεχώς μειώνεται, αφού το δραστικό συστατικό έχει μία ολοένα μεγαλύτερη απόσταση να διανύσει και συνεπώς απαιτεί μεγαλύτερο χρόνο διάχυσης για να απελευθερωθεί (Σχήμα 1.7).

Μονολιθικά συστήματα κατασκευάζονται είτε με ανάμειξη της δραστικής ουσίας με το πολυμερές και έπειτα έγχυση σε καλούπι, είτε με κοχλία εξώθησης, κυλίνδρωση ή με επίστρωση σε επίπεδη επιφάνεια. Πορώδεις ή κοκκώδεις μήτρες^{17,18,19} κατασκευάζονται με δισκιοποίηση με άμεση συμπίεση του μίγματος της δραστικής ουσίας με την πολυμερική μήτρα. Η γεωμετρία του συστήματος καθορίζεται από τις διαστάσεις του καλουπιού. Στην κατηγορία συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης τύπου μήτρας ανήκουν τα εμφυτεύματα, τα οποία υπερτερούν σε σχέση με τα σκεύασματα που λαμβάνονται από το στόμα στα εξής (α) απαιτείται λιγότερη δόση φαρμάκου (β) λιγότερες παρενέργειες (γ) άμεση απομάκρυνση αν παρατηρηθούν φαινόμενα αλλεργίας στο φάρμακο. Στην ίδια κατηγορία ανήκει και μια ακόμα τεχνολογία, αυτή των διαδερμικών συστημάτων μεταφοράς φαρμάκου. Αυτά χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα "παθητικά" και τα "ενεργητικά" διαδερμικά συστήματα. Τα παθητικά διαδερμικά συστήματα είναι συστήματα που εξαρτώνται από τη μοριακή διάχυση των φαρμάκων στη κεράτινη στιβάδα του δέρματος. Είναι κατάλληλα για μεταφορά μικρών, λιπόφιλων δραστικών ουσιών. Από την άλλη, τα ενεργητικά διαδερμικά συστήματα χρησιμοποιούν κάποιας μορφής μηχανική ή

ηλεκτρομαγνητική ενέργεια για να δημιουργήσουν μικροπόρους ή μεγαλύτερα “μονοπάτια” στην κεράτινη στιβάδα του δέρματος με σκοπό τη μεταφορά μεγαλύτερων μορίων²⁰.

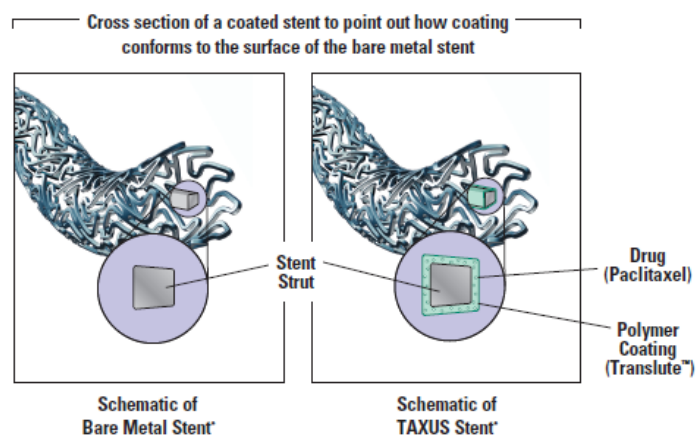


Σχήμα 1.7 Αποδέσμευση δραστικής ουσίας από σύστημα ελεγχόμενης αποδέσμευσης τύπου μήτρας.

Τέλος στα συστήματα τύπου μήτρας ανήκουν και τα στεντ τα οποία αποτελούνται από μέταλλο που έχει επικαλυφθεί με φάρμακο και πολυμερές (Drug Eluting Stents²¹, DES) (Σχήμα 1.8). Χρησιμοποιούνται ευρέως στην αγγειοπλαστική για θεραπεία αρτηριακών παθήσεων. Τα DES έχουν σχεδιαστεί για να μεταφέρουν το φάρμακο τοπικά ούτως ώστε να μειώσουν τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων και την επαναστένωση της αρτηρίας. Τα επικαλυμμένα στεντ μειώνουν κατά 60 – 75 % την επαναστένωση των αρτηριών σε σχέση με τα μη επικαλυμμένα.

Εάν το πολυμερές που χρησιμοποιείται είναι διαλυτό ή διασπάται κατά τη χρήση του, η μονολιθική διάταξη ονομάζεται διαβρώσιμη. Σε αυτή την περίπτωση, η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας γίνεται με συνδυασμό διάχυσης και απελευθέρωσης εξαιτίας της διάβρωσης (χημική ή βιολογική διάβρωση της μήτρας). Τα διαβρώσιμα συστήματα αποτελούν υποκατηγορία των διασπώμενων συστημάτων, τα οποία αποδεσμεύουν τη δραστική ουσία με διάχυση, οσμωτική «έκρηξη», διήθηση και κάθε άλλο μηχανισμό ελεγχόμενης αποδέσμευσης, αλλά επιπλέον έχουν την πολύ

επιθυμητή ιδιότητα της χημικής ή βιολογικής διάσπασης μετά τη λήξη της ωφέλιμης ζωής της διάταξης.



Σχήμα 1.8 Σχηματική αναπαράσταση των στεντ

1.3.2 ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΑΠΟ ΜΟΝΟΛΙΘΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Η μελέτη που ακολουθεί αφορά πολυμερικά συστήματα τύπου μήτρας που έχουν τις εξής προϋποθέσεις:

- Επίπεδη γεωμετρία υπό μορφή φιλμ.
- Η δραστική ουσία είναι ομοιόμορφα κατανεμημένη στο πολυμερές.
- Η πολυμερική μήτρα δεν διασπάται ή διαβρώνεται κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης.
- Δεν παρατηρούνται φαινόμενα μη αναδευόμενης στιβάδας.

Τα μονολιθικά συστήματα ανάλογα με την αρχική συγκέντρωση C_{N0} της δραστικής ουσίας N μέσα στην πολυμερική μήτρα διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

- α) Σε αυτά που η δραστική ουσία είναι πλήρως διαλυμένη στο πολυμερές, δηλαδή όταν $C_{N0} \leq C_{NS}^o$, όπου C_{NS}^o το όριο διαλυτότητας της δραστικής ουσίας στο πολυμερές και
- β) Στα υπέρκορα, όπου $C_{N0} > C_{NS}^o$ και η ποσότητα $(C_{N0} - C_{NS}^o)$ βρίσκεται σε διασπορά.

1.3.2.1 Αποδέσμευση διαλυμένης ουσίας

Αν μια ομοιογενής πολυμερική μεμβράνη έρθει σε ισορροπία με τη δραστική ουσία N , τότε η τελευταία θα διαλυθεί μέσα στο πολυμερές και αυτό θα δράσει σαν πηγή αποδέσμευσής της. Το ποσοστό $Q_{Nt}/Q_{N\infty}$ που εκροφάται από την πολυμερική μήτρα και δίνεται από τη σχέση (1.12) της Παραγράφου 1.2.3 μπορεί να απλοποιηθεί στην παρακάτω σχέση^{15,22,23}:

$$\frac{Q_{Nt}}{Q_{N\infty}} = 4\left(\frac{D_{N1}t}{\pi L^2}\right)^{1/2} \quad \text{για} \quad 0 \leq \frac{Q_{Nt}}{Q_{N\infty}} \leq 0.6 \quad (1.19)$$

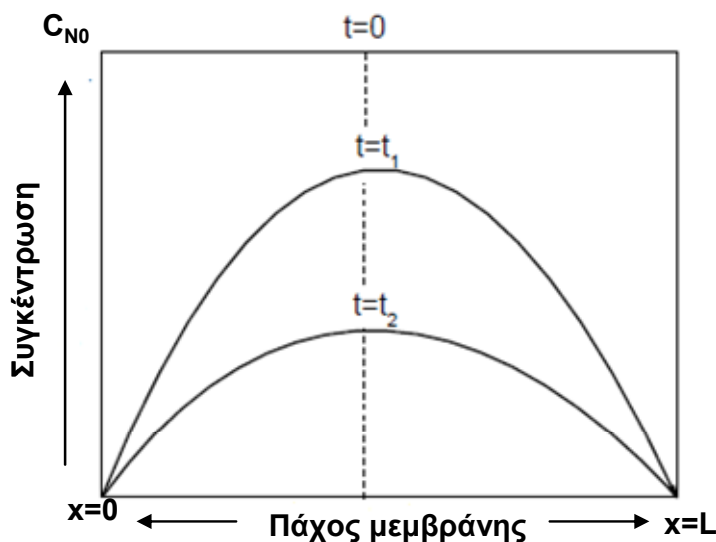
Ενώ για μεγάλους χρόνους από τη σχέση (1.12) προκύπτει η παρακάτω:

$$\frac{Q_{Nt}}{Q_{N\infty}} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \exp\left(-\frac{\pi^2 D_{N2}t}{L^2}\right) \quad \text{για} \quad 0.4 \leq \frac{Q_{Nt}}{Q_{N\infty}} \leq 1.0 \quad (1.20)$$

η οποία παίρνει τελικά τη μορφή:

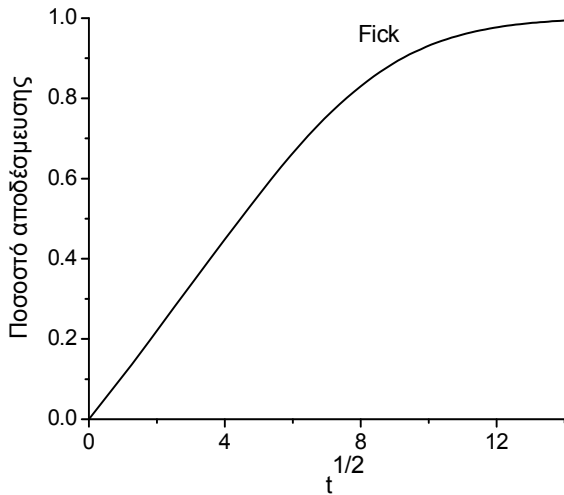
$$\ln\left(1 - \frac{Q_{Nt}}{Q_{N\infty}}\right) = \ln \frac{8}{\pi^2} - \frac{\pi^2 D_{N2}t}{L^2} \quad (1.21)$$

Τα προφίλ της συγκέντρωσης της διαλυμένης δραστικής ουσίας μέσα στη μονολιθική διάταξη φαίνονται στο Σχήμα 1.9

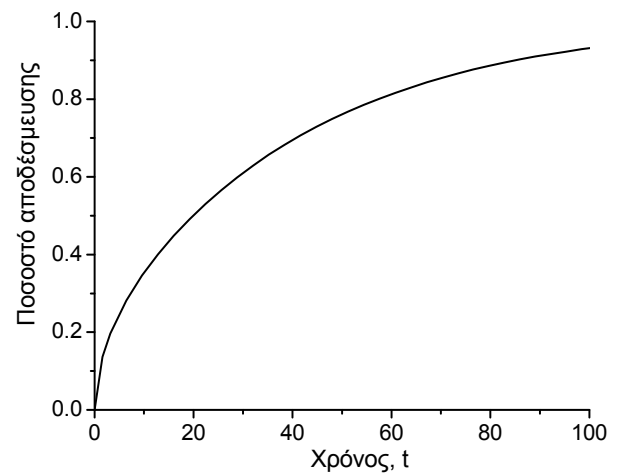


Σχήμα 1.9 Προφίλ συγκέντρωσης – απόστασης σε μονολιθική επίπεδη γεωμετρία που περιέχει διαλυμένη δραστική ουσία. Η αποδέσμευση συμβαίνει από δύο επιφάνειες, στις οποίες η συγκέντρωση διατηρείται στο μηδέν. Οι καμπύλες σχεδιάστηκαν για $t_2 > t_1$.

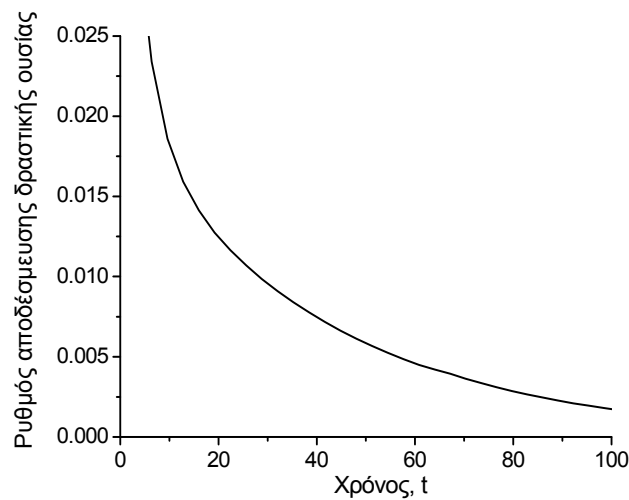
Στην περίπτωση της επίπεδης γεωμετρίας, όπως η παραπάνω, η αποδέσμευση έχει γραμμική εξάρτηση από την τετραγωνική ρίζα του χρόνου, για μικρούς χρόνους και φθίνουσα εκθετική εξάρτηση του χρόνου κατά τη τελική φάση της αποδέσμευσης του διαχύτη. Επομένως για μικρούς χρόνους (αποδέσμευση έως και 50% του $Q_{N\infty}$) ο λόγος $Q_{Nt}/Q_{N\infty}$ συναρτήσει του $t^{1/2}$ είναι ευθεία γραμμή.



(α)



(β)



(γ)

Σχήμα 1.10 (α) αποδέσμευση δραστικής ουσίας συναρτήσει της τετραγωνικής ρίζας του χρόνου (β) αποδέσμευση δραστικής ουσίας συναρτήσει του χρόνου και (γ) ρυθμός αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας συναρτήσει του χρόνου.

Από τα διαγράμματα $Q_{Nt}/Q_{N\infty}$ συναρτήσει του $t^{1/2}$ και $\ln(1 - Q_{Nt}/Q_{N\infty})$ συναρτήσει του t προσδιορίζονται δύο συντελεστές διάχυσης D_{N1} και D_{N2} . Για ιδανικά συστήματα $D_{N1} = D_{N2} = D$. Οι Σχέσεις (1.20) και (1.21) είναι δυνατόν να ισχύουν και για μη ιδανικά συστήματα αλλά σε αυτή την περίπτωση $D_{N1} \neq D_{N2}$. Παρατηρείται ότι και οι δύο τελευταίες σχέσεις δεν έχουν εξάρτηση από την επιφάνεια της μεμβράνης. Ο υπολογισμός του ρυθμού αποδέσμευσης, για κάθε χρόνο, γίνεται με διαφορίση των σχέσεων (1.19) και (1.20) από τις οποίες προκύπτει:

$$\frac{dQ_{Nt}}{dt} = 2Q_{N\infty} \left(\frac{D_{N1}}{\pi L^2 t} \right)^{1/2} \quad \text{για μικρούς χρόνους} \quad (1.22)$$

$$\text{και} \quad \frac{dQ_{Nt}}{dt} = \frac{8D_N Q_{N\infty}}{L^2} \exp\left(-\frac{\pi^2 D_{N2} t}{L^2}\right) \quad \text{για μεγάλους χρόνους} \quad (1.23)$$

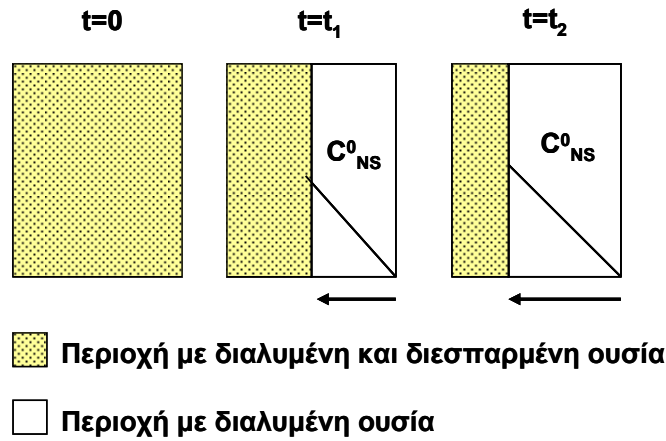
1.3.2.2 Αποδέσμευση διεσπαρμένης ουσίας

Εάν η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο πολυμερές C_{NO} , είναι μεγαλύτερη του ορίου διαλυτότητάς της, θεωρούμε ότι η ποσότητα $C_{NO} - C_{NS}^0$ βρίσκεται σε διασπορά στη φάση του πολυμερούς. Τα συστήματα αυτά είναι υπέρκορα και η κινητική τους διαφέρει από αυτή των συστημάτων που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη παράγραφο. Θεωρούμε ότι οι μονολιθικές διατάξεις αυτού του τύπου περιέχουν πολύ μικρών διαστάσεων σωματίδια δραστικής ουσίας τα οποία είναι ομοιόμορφα διεσπαρμένα μέσα στη φάση της πολυμερικής μήτρας. Η διεσπαρμένη δραστική ουσία είναι σε ισορροπία με τη διαλυμένη. Με ανάλογο τρόπο όπως στην περίπτωση των συστημάτων που περιέχουν μόνο διαλυμένη ουσία, η διάχυση λαμβάνει χώρα μόνο μέσω της φάσης της μήτρας.

Μία σχηματική απεικόνιση της κατανομής της συγκέντρωσης σε διάφορους χρόνους φαίνεται στο Σχήμα 1.11. Υποθέτουμε ότι:

- α) υπάρχει μια ψευδοσταθερή κατάσταση, η προσέγγιση της οποίας απαιτεί η C_{N0} (συνολική συγκέντρωση της ουσίας, διαλυμένη και διεσπαρμένη) να είναι πολύ μεγαλύτερη από τη C_{NS}^0 (διαλυτότητα στο πολυμερές)
- β) τα σωματίδια της ουσίας είναι μικρά συγκρινόμενα με τη μέση απόσταση διάχυσης
- γ) ο συντελεστής διάχυσης D_N είναι σταθερός

δ) υπάρχει μία τέλεια συνθήκη δεξαμενής στο εξωτερικό μέσο επειδή θεωρούμε ότι δεν υπάρχει μη αναδευόμενη στοιβάδα (δηλαδή συγκέντρωση ίση με μηδέν στην επιφάνεια της πολυμερικής μήτρας)



Σχήμα 1.11 Σχηματική αναπαράσταση της χρονικής εξέλιξης των προφίλ συγκέντρωσης ψευδο-σταθερής κατάστασης για την αποδέσμευση δραστικής ουσίας από ένα μόνο μέτωπο μονολιθικής διάταξης που περιέχει διεσπαρμένη ουσία. Ισχύει $t_2 > t_1$.

Για την περιγραφή της κινητικής αποδέσμευσης σε αυτά τα συστήματα, προτάθηκε αρχικά το μοντέλο του T. Higuchi²⁴. Σύμφωνα με αυτό, η δραστική ουσία διαλύεται πρώτα από τα επιφανειακά στρώματα της διάταξης και μόνο όταν εξαντληθεί αυτό το στρώμα ξεκινά η εκκένωση του επόμενου. Η μεσεπιφάνεια ανάμεσα στην περιοχή που περιέχει τη διαλυμένη δραστική ουσία και σε αυτή που περιέχει τη διεσπαρμένη κινείται σαν μέτωπο με φορά προς το εσωτερικό της μήτρας (Σχήμα 1.11 και 1.12).

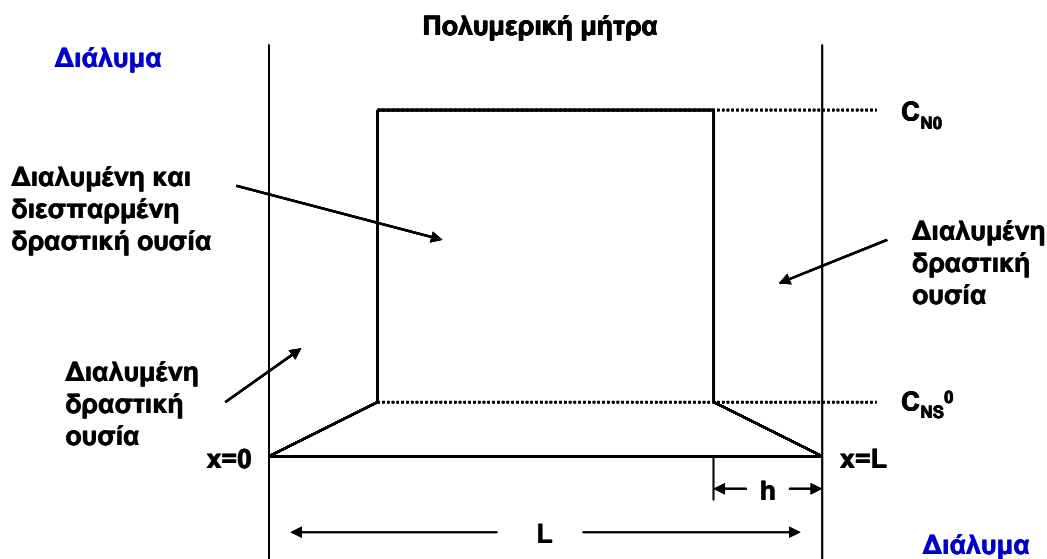
Βάσει της προσεγγιστικής επίλυσης του προβλήματος που έδωσε ο Higuchi, η κινητική της αποδέσμευσης της ουσίας περιγράφεται από τη σχέση:

$$\frac{Q_{Nt}}{A} = \sqrt{2D_N C_{NS}^o C_{N0} t} \quad (1.24)$$

ή

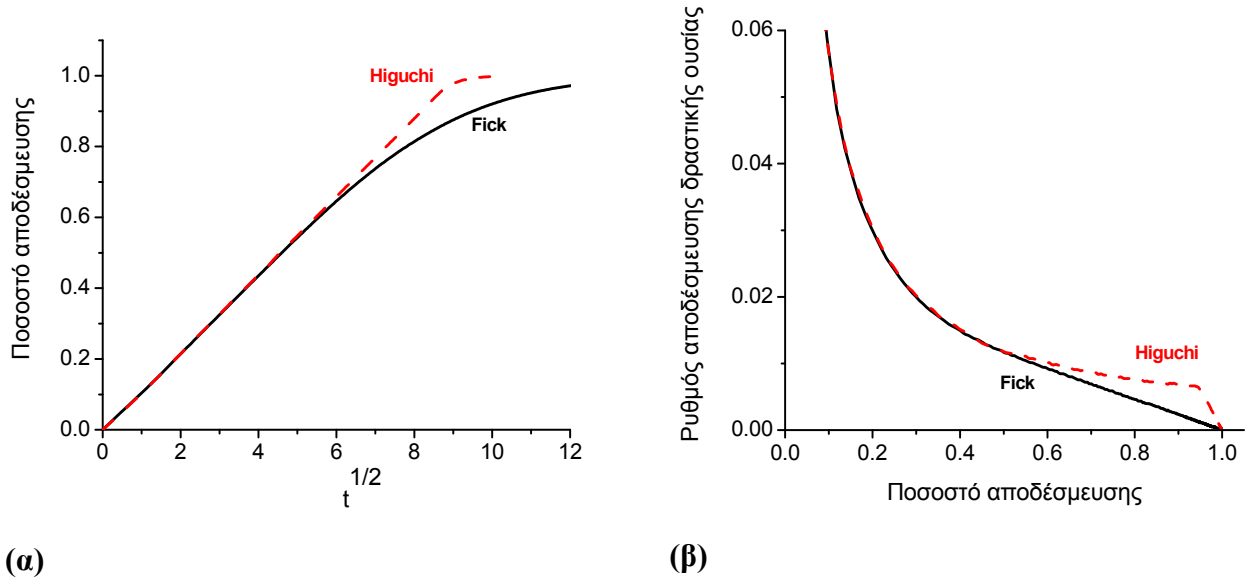
$$\frac{Q_{Nt}}{Q_{N\infty}} = 2 \sqrt{\frac{2D_N C_{NS}^o t}{L^2 C_{N0}}} \quad (1.25)$$

όπου Q_{Nt} και $Q_{N\infty}$ τα ποσά που αποδεσμεύονται σε χρόνο t και σε χρόνο άπειρο αντίστοιχα, A η εκτεθειμένη επιφάνεια, C_{N0} η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στη μεμβράνη σε χρόνο $t=0$ και C_{NS}^o η διαλυτότητά της στη πολυμερική μήτρα ($C_{NS}^o \ll C_{N0}$).



Σχήμα 1.12 Κατανομή της συγκέντρωσης κατά την αποδέσμευση ουσίας από πολυμερική μήτρα, σύμφωνα με το μοντέλο Higuchi. Η αποδέσμευση γίνεται και από τις δύο επιφάνειες.

Το ποσό που αποδεσμεύεται σε αυτά τα συστήματα είναι ανάλογο με τη ρίζα του χρόνου ($t^{1/2}$) όσο υπάρχει περιοχή όπου η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας (διαλυμένη και διεσπαρμένη) είναι υψηλότερη από τη διαλυτότητά της στη μήτρα. Συνεπώς η κινητική αποδέσμευσης που ακολουθείται σε συστήματα με διεσπαρμένη ουσία είναι παρόμοια με αυτή των συστημάτων με διαλυμένη, εκτός του γεγονότος ότι αντί να μειώνεται εκθετικά ο ρυθμός μετά το 60% της απελευθέρωσης της ουσίας, διατηρείται η γραμμικότητα με τη ρίζα του χρόνου όσο η περιοχή με τη διεσπαρμένη ουσία δεν έχει εξαντληθεί (Σχήμα 1.13). Μια ακόμα διαφοροποίηση της κατά Fick και κατά Higuchi κινητικής είναι ότι ενώ στην πρώτη περίπτωση το ποσοστό αποδέσμευσης είναι ανεξάρτητο της συγκέντρωσης C_{N0} (Σχέση 1.19), στη δεύτερη περίπτωση εξαρτάται από τη συγκέντρωση C_{N0} (ειδικότερα είναι ανάλογο του $C_{N0}^{-1/2}$, Σχέση 1.25)



Σχήμα 1.13 Σύγκριση της κινητικής κατά Fick και κατά Higuchi για (α) αποδέσμευση δραστικής ουσίας συναρτήσει της τετραγωνικής ρίζας του χρόνου και (β) του ρυθμού αποδέσμευσης με το ποσοστό της δραστικής ουσίας που αποδεσμεύεται

Επειδή πολλές φορές η διαλυτότητα C_{NS}^o είναι άγνωστη ή δύσκολο να προσδιοριστεί η εξίσωση (1.25) μπορεί να γραφτεί:

$$\frac{Q_{Nt}}{Q_{N\infty}} = 2\sqrt{\frac{2P_N c_{NS}^o t}{L^2 C_{N0}}} \quad (1.26)$$

όπου c_{NS}^o είναι η διαλυτότητα της δραστικής ουσίας στο περιβάλλον διάλυμα και

$$P_N = D_N S = D_N K_N = D \frac{C_{NS}^o}{c_{NS}^o} \text{ ο συντελεστής διαπερατότητας με } K_N \text{ το συντελεστή}$$

κατανομής (η διαλυτότητας) ο οποίος θεωρείται σταθερός και επομένως είναι ίσος με το λόγο των διαλυτοτήτων C_{NS}^o / c_{NS}^o .

Τέλος, να σημειωθεί ότι η παραπάνω προσεγγιστική ανάλυση και η Σχέση 1.24 ισχύει μόνο όταν $C_{N0} \gg C_{NS}^o$, ενώ η ακριβής λύση έχει δοθεί από τους Paul και McSpadden²⁵.

1.4 ΠΟΛΥΣΤΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ

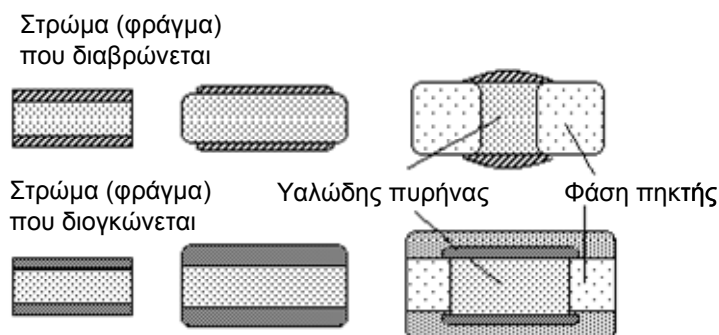
Μια πολύ σημαντική παράμετρος στο σχεδιασμό των συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης τύπου μήτρας είναι η σταθερότητα στο ρυθμό αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας^{26,27}. Οι απλές μονολιθικές δομές, στις οποίες η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας ελέγχεται από μηχανισμό διαχύσεως (αποδέσμευση συναρτήσει της τετραγωνικής ρίζας του χρόνου), χαρακτηρίζονται από ένα διαρκώς μειούμενο ρυθμό αποδέσμευσης (κινητική κατά Fick). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα στο αρχικό στάδιο της αποδέσμευσης να έχουμε ραγδαία έκλυση δραστικής ουσίας (burst effect), κάτι το οποίο είναι ανεπιθύμητο στις ιατρικές εφαρμογές καθώς επέρχεται τοξικότητα λόγω υπέρβασης του άνω ορίου της θεραπευτικής αγωγής. Πιο σύνθετοι μηχανισμοί αποδέσμευσης (όπως η δημιουργία μικρορωγμών λόγω εκδόχων με ισχυρή ωσμωτική δράση) οδηγούν σε κινητικές αποδέσμευσης που αποκλίνουν από αυτή του Fick και επομένως εμφανίζουν μια σχετική σταθερότητα στο ρυθμό αποδέσμευσης. Γενικά ο ιδανικός σχεδιασμός συστημάτων τύπου μήτρας απαιτεί α) επίτευξη ρυθμού αποδέσμευσης μέσα στα όρια του θεραπευτικού παραθύρου (συγκεκριμένο για κάθε δραστική ουσία) και β) μεγιστοποίηση το ποσοστού της δραστικής ουσίας που μπορεί να αποδεσμευθεί εντός αυτών των ορίων

Στη βιβλιογραφία συναντάμε τόσο θεωρητικές^{28,29,30} όσο και πειραματικές εργασίες^{31,32,33} όσον αφορά ομοιογενή μονολιθικά συστήματα τύπου μήτρας επίπεδης γεωμετρίας που δείχνουν ότι είναι δυνατόν να επιτευχθεί σταθερός ρυθμός αποδέσμευσης κάτω από ορισμένες συνθήκες όπως α) στην περίπτωση κατά την οποία η εισρόφηση του διαλύτη (νερού) πραγματοποιείται ταυτόχρονα με την εκρόφηση της διαλυμένης ουσίας ή β) στην περίπτωση μήτρας από υαλώδη πολυμερή στα οποία έχουμε φαινόμενα χαλάρωσης. Άλλες τεχνικές επίτευξης σταθερότητας του ρυθμού περιλαμβάνουν το σχεδιασμό μητρών με ειδικές γεωμετρίες^{34,35}, συστήματα που βασίζονται στην επιλογή ειδικών υλικών, π.χ διφασικών³⁶ καθώς και πολυστρωματικές δομές (multi-layer devices).

Εμπορικές πολυστρωματικές δομές με μεγάλη αποτελεσματικότητα και ευελιξία, ειδικά στον έλεγχο της αποδέσμευσης φαρμάκων με μεγάλη διαλυτότητα είναι τα Geomatrix®³⁷ (Σχήμα 1.14α). Επίσης σύστημα κυλινδρικής γεωμετρίας με αιθυλοκυτταρίνη (EC) που περιβάλλει ένα πυρήνα με HPMC-Gelucire®³⁸ που περιέχει τη

δραστική ουσία (Propranolol-HCl, PPH), εμφανίζει σταθερά επίπεδα της δραστικής ουσίας στο πλάσμα για 24 ώρες (Σχήμα 1.14β).

Geomatrix® Τριστρωματικό σύστημα



(α)



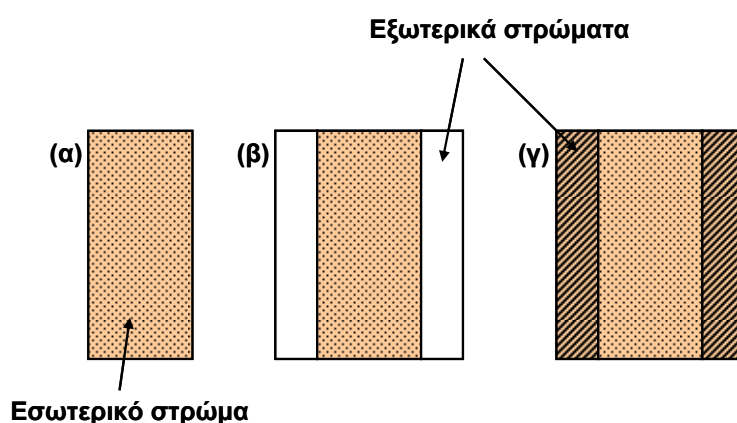
(β)

Σχήμα 1.14 Εμπορικά πολυστρωματικά συστήματα (α) Geomatrix® (β) HPMC - Gelucire®

Οι πολυστρωματικές αυτές δομές περιλαμβάνουν ένα εσωτερικό στρώμα το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία και ένα ή περισσότερα εξωτερικά στρώματα τα οποία ρυθμίζουν την αποδέσμευση της μέσω της διόγκωσής τους ή/και της διάβρωσής τους. Τα εξωτερικά στρώματα καθυστερούν την αλληλεπίδραση της δραστικής ουσίας με το διαλύτη μειώνοντας την διαθέσιμη επιφάνεια για αποδέσμευση της δραστικής ουσίας και ελέγχοντας παράλληλα τη διείσδυση του διαλύτη προς το εσωτερικό στρώμα. Κατά αυτό τον τρόπο η αρχική ραγδαία έκλυση περιορίζεται και ο ρυθμός αποδέσμευσης μπορεί να διατηρηθεί σταθερός (κινητική μηδενικής τάξης). Στη συνέχεια τα διογκωμένα ή/ και διαβρωμένα εξωτερικά στρώματα οδηγούν σε αύξηση

της διαθέσιμης προς αποδέσμευση επιφάνειας και έτσι αντισταθμίζεται ο μειούμενος (εξαιτίας της μεγαλύτερης διαδρομής) ρυθμός αποδέσμευσης. Στην κατηγορία των πολυστρωματικών δομών εντάσσονται και τα ευρέως διαδεδομένα επικαλυμμένα φαρμακευτικά δισκία όπου, επιλέγοντας το κατάλληλο πολυμερές για την επικάλυψη του δισκίου που περιέχει τη δραστική ουσία, δίνεται η δυνατότητα ελέγχου του ρυθμού αποδέσμευσης³⁹.

Στην παρούσα διατριβή θα ασχοληθούμε ειδικότερα με πολυστρωματικές δομές επίπεδης γεωμετρίας (Σχήμα 1.15) όπου με κατάλληλη κατανομή των χαρακτηριστικών του πολυμερούς στο κάθε στρώμα (όπως για παράδειγμα συγκέντρωση, διαπερατότητα) μπορεί να βελτιστοποιηθεί ο ρυθμός αποδέσμευσης. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν τόσο θεωρητικές όσο και πειραματικές εργασίες που αφορούν πολυστρωματικές δομές^{26,27,40,41,42}. Τα θεωρητικά μοντέλα που έχουν προταθεί όμως για να περιγράψουν την αποδέσμευση από πολυστρωματικές δομές δε λαμβάνουν υπόψη (α) την ταυτόχρονη ρόφηση του νερού (θεωρώντας ότι είναι πολύ γρήγορη σε σχέση με την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας) και (β) την αλληλεπίδραση πολυμερούς- νερού- δραστικής ουσίας. Πρόσφατα αναπτύχθηκε στο εργαστήριο Φαινομένων Μεταφοράς σε Πολυμερή στο Δημόκριτο ένα νέο θεωρητικό μοντέλο^{43,44} που αφορά πολυστρωματικές δομές και το οποίο καλύπτει και τις περιπτώσεις (α) και (β). Η αναλυτική περιγραφή του θα γίνει στο κεφάλαιο 8, και θα εφαρμοστεί για την προσομοίωση πειραματικών μας αποτελεσμάτων αποδέσμευσης θεοφυλλίνης από τριστρωματικές δομές PDMS-PEG⁴⁵.



Σχήμα 1.15 Σχηματική αναπαράσταση μονοστρωματικού και πολυστρωματικού συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης (με μαύρο παρουσιάζεται η δραστική ουσία).

1.5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Lammers T., Drug delivery research in Europe, J Controll Rel, 2012, 161, 151.
2. Εφεντάκη Μ. Ι., Ειδικά Μαθήματα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Νεότερα Φαρμακευτικά Συστήματα, Παν. Αθηνών, Αθήνα, 1990.
3. Langer R. S. and Peppas N. A., Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems, Biomaterials, 1981, 2, 201 – 214.
4. Kydonieus A. F., Fundamental Concepts of Controlled Release in Controlled Release Technologies: Methods, Theory and Applications, Kydonieus A. F. Ed., CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1, 1980, Chapter 1, pp 3 – 19.
5. Venkartraman S., Davar N., Chester A., Kleiner L., An Overview of Controlled Release Systems in Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology Ed. Wise D.L., Marcel Dekker, New York (2000) pp 431 – 464.
6. Kleiner L. W., Wright J. C., Wang Y., Evolution of Implantable and Incertable Drug Delivery Systems, Journal of Controlled Release, 2014, doi: 10.1016/j.jconrel.2014.02.006.
7. Uhrich K. E., Cannizzaro S. M., Langer R. S., Shakesheff K. M., Polymeric Systems for Controlled Drug Release, Chem. Rev. 1999, 3181 – 3198.
8. Liechty W. B., Kryscio D. R., Slaughter B. V., Peppas N. A., Polymers for Drug Delivery Systems, Annu Rev Chem Biomol Eng. 2010, 1, 149–173.
9. Bajpai A.K., Shukla S.K., Bhanu S., Kankane S., Responsive polymers in controlled drug delivery, Progress in Polymer Science, 2008, 33, 1088 – 1118.
10. Kost J., Lapidot S. A., Smart Polymers for Controlled Drug Delivery in Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology Ed. Wise D.L., Marcel Dekker, New York (2000) pp 65 – 87.
11. Hoffman A. S., The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems, Journal of Controlled Release, 2008, 132, 153 – 163.
12. Peppas N. A., Buresa P., Leobandunga W., Ichikawa H., Hydrogels in pharmaceutical formulations, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2000, 50, 27-46 Review Article.

13. Petropoulos J.H., Roussis P.P. J. Study of "non-Fickian" diffusion anomalies through time lags. I. Some time-dependent anomalies, Chem. Phys. 1967, 47, 1491 – 1496.
14. Λυγερού Β.Ι., Ασημακόπουλος Δ.Κ., Αραμπατζής Γ.Α., Μεταφορά Μάζας, 2005, Παπασωτηρίου.
15. Crank J., The Mathematics of Diffusion, 2nd Ed. Clarendon Press, Oxford 1975.
16. Crank, J. and Park, G.S., Diffusion in Polymers, Academic Press, London, 1968.
17. Desai S. J., Simonelli A. P., Higuchi W. I., Investigation of Factors Influencing Release of Solid Drug Dispersed in Inert Matrices, J. Pharm. Sci., 1965, 54, 1459 – 1464.
18. Schwartz J. B., Simonelli A. P., Higuchi W. I., Drug Release from Wax Matrices I Analysis of Data with First-Order Kinetics and with the Diffusion-Controlled Model, J. Pharm. Sci., 1968, 57, 274 – 277.
19. Lapidus H., Lordi N.G., Some Factors Affecting the Release of a Water-Soluble Drug from a Compressed Hydrophilic Matrix, J. Pharm. Sci, 1966, 55, 840 – 843.
20. Ratner B. D., Hoffman A. S., Schoen F. J., Lemons J. E., SECTION II.5 Applications of Biomaterials in Biomaterials Science, 3rd Edition, 2013, Elsevier.
21. Puranik A. S., Dawson E. R., Peppas N. A., Recent advances in drug eluting stents, International Journal of Pharmaceutics, 2013, 441, 665 – 679.
22. Roseman T.J., Monolithic Polymer Devices in Controlled Release Technologies: Methods, Theory and Applications, Kydonieus A. F. Ed., CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, 1, 1980, Chapter 1, pp 22 – 54.
23. Baker, R. W., Lonsdale, H. K., Controlled release: mechanisms and rates , at Advances in Experimental Medicine and Biology, 47, Tanquart, A.C. and Lacey, R.E. Eds., Plenum Press, New York, 15, 1974.
24. Higuchi, T., Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension, J. Pharm. Sci., 1961, 50, 874 – 875.
25. Paul, D.R. and McSpadden, S.K., Diffusional Release of a Solute from a Polymer Matrix, J. Membr. Sci., 1976, 1, 33 – 48.

26. Lei L., Liu X., Shen Y-Y., Liu J-Y., Tang M-F., Wang Z-M., Guo S-R., Cheng L., Zero-order release of 5-fluorouracil from PCL-based films featuring trilayered structures for stent application, *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 78, 49 – 57.
27. Paul D. R., Elaborations on the Higuchi model for drug delivery, *Int J Pharm*, 2011, 418, 13 – 17.
28. Petropoulos J. H., Papadokostaki K. G., Amarantos S. G. A general model for the release of active agents incorporated in swellable polymer matrices, *J. Polym. Sci. B. Polym. Phys.*, 1992, 30, 717–725.
29. Papadokostaki K.G., Polishchuk A. Ya., Petrou J. K., Modeling of solute release from polymeric monoliths subject to structural relaxation, *J. Polym. Sci. Polym. Phys.*, 2002, 40, 1171–1188.
30. Korsmeyer R. W., Lustig S. R., Peppas N. A., Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. I. Mathematical modeling, *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.*, 24, 1986, 395–408.
31. Brazel C. S., Peppas N. A., Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers, *Polymer*, 40, 1999, 3383–3398.
32. Brazel C. S., Peppas N. A., Dimensionless analysis of swelling of hydrophilic glassy polymers with subsequent drug release from relaxing structures, *Biomaterials*, 1999, 20, 721–732.
33. Hopfenberg H. B., Hsu K. C., Swelling-controlled, constant rate delivery systems, *Polym. Eng. Sci.*, 1978, 18, 1186–1191.
34. Narasimhan B., Langer R., Zero-order release of micro- and macromolecules from polymeric devices: the role of burst effect, *J. Control. Rel.* 1997, 47, 13–20.
35. Hsieh D. S. T., Rhine W. D., Langer R., et al, Zero-order controlled-release polymer matrices for micromolecules and macromolecules, *J. Pharm. Sci.*, 72, 1983, 17–22.
36. Varelas C. G., Dixon D. G., Steiner C. A., Zero-order release from biphasic polymer hydrogels, *J. Control. Rel.*, 34, 1995, 185–192.
37. Conte U., Maggi L., Colombo P., Manna A. La., Multi-layered hydrophilic matrices as constant release devices (Geomatrix™ Systems), *J. Control. Rel.*, 1993, 26, 39–47.

38. Mehuys E., Vervaet C., Remon J. P., Hot-melt extruded ethylcellulose cylinders containing a HPMC–Gelucire® core for sustained drug delivery, *J. Control. Rel.*, 94, 2004, 273–280.
39. Siepmann F., Siepmann J., Walther M., MacRae R.J., Bodmeier R., Polymer blends for controlled release coatings, *J. Contr. Rel.*, 2008, 125, 1–15.
40. Charalambopoulou G.Ch., Kikkinides E. S., Papadokostaki K. G., Stubos A. K., Papaioannou A. Th., Numerical and experimental investigation of the diffusional release of a dispersed solute from polymeric multilaminate matrices, *J. Control. Rel.*, 2001, 70, 309–319.
41. Lu S., Ramirez W. F., Anseth K. S., Photopolymerized, multilaminated matrix devices with optimized nonuniform concentration profiles to control drug release, *J. Pharm. Sci.*, 89, 2000, 45–51.
42. Snorraddottir B. S., Jonsdottir F., Sigurdsson S. T., Thorsteinsson F., Masson M., Numerical modelling and experimental investigation of drug release from layered silicone matrix systems, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013, 49, 671–678.
43. Papadokostaki K. G., Stavropoulou A., Sanopoulou M., Petropoulos J. H., An advanced model for composite planar three- layer matrix-controlled release devices. Part I. Devices of uniform material properties and non-uniform solute load, *J. Membr. Sci.*, 2008, 312, 193–206.
44. Papadokostaki K. G., Sanopoulou M., Petropoulos J. H., An advanced model for composite planar three-layer matrix-controlled release devices. Part II. Devices with non-uniform material properties and a practical example, *J. Membr. Sci.*, 2009, 343, 128–136.
45. Soulas D. N., Papadokostaki K. G., Panou A., Sanopoulou M., Drug release from poly(dimethylsiloxane)-based matrices: Observed and predicted stabilization of the release rate by three-layer devices, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2012, 51, 7126–7136.

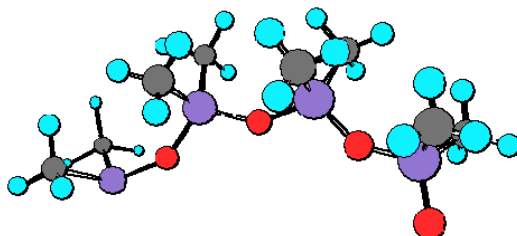
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΒΟΥΛΚΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΠΟΛΥΣΙΛΟΞΑΝΩΝ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πυρίτιο (Si) ανήκει στην ομάδα IV του περιοδικού συστήματος. Παρότι ανήκει στην ίδια ομάδα με τον άνθρακα, εμφανίζει σημαντικές διαφορές. Αποτελεί το δεύτερο (μετά το οξυγόνο) στοιχείο σε αφθονία στη φύση. Εμφανίζει ημι-μεταλλικές ιδιότητες¹.

Οι σιλικόνες ανήκουν στη γενική κατηγορία συνθετικών πολυμερών των οποίων η κύρια αλυσίδα δομείται από επαναλαμβανόμενους δεσμούς πυριτίου – οξυγόνου. Επιπρόσθετα με τις συνδέσεις τους με το οξυγόνο, προκειμένου να σχηματιστεί η πολυμερική αλυσίδα, τα άτομα πυριτίου συνδέονται και με οργανικές ομάδες, συνήθως μεθύλια. Η βασική επαναλαμβανόμενη μονάδα καλείται “σιλοξάνη” και η πιο κοινή σιλικόνη είναι η πολυ(διμεθυλοσιλοξάνη) ή εν συντομία PDMS (polydimethylsiloxane).



Σχήμα 2.1 Πολυ(διμεθυλοσιλοξάνη): Στερεοχημικός τύπος.

2.2 ΒΟΥΛΚΑΝΙΣΜΟΣ

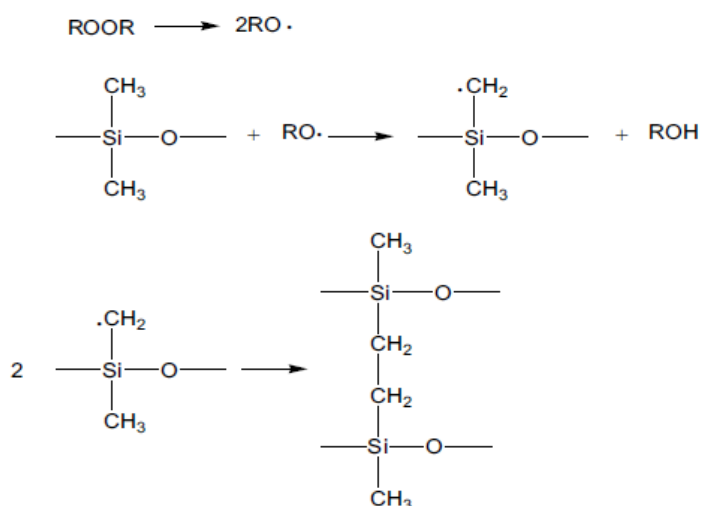
Τα ελαστομερή σιλικόνης βασίζονται σε υψηλού μοριακού βάρους ($>10^6$), γραμμικά πολυμερή του τύπου της πολυδιμεθυλοσιλοξάνης, που μπορούν να βουλκανιστούν. Μέσω της αντίδρασης του βουλκανισμού (δικτύωσης), σχηματίζονται χημικοί δεσμοί ανάμεσα σε γειτονικές, πολυμερικές αλυσίδες, με επακόλουθο τη δημιουργία ενός τρισδιάστατου, ελαστικού πλέγματος. Ο χαρακτήρας

του ελαστομερούς που αποκτάται είναι πολύ ασθενέστερος από εκείνον των συνήθων οργανικών ελαστομερών.

Τα υλικά αυτά έχουν χαμηλές μηχανικές αντοχές (όταν δεν είναι ενισχυμένα), αλλά το μεγάλο ενδιαφέρον που παρουσιάζουν έγκειται στο ότι επιδεικνύουν μεγάλη ελαστικότητα σε ένα αρκετά μεγάλο εύρος θερμοκρασιών.

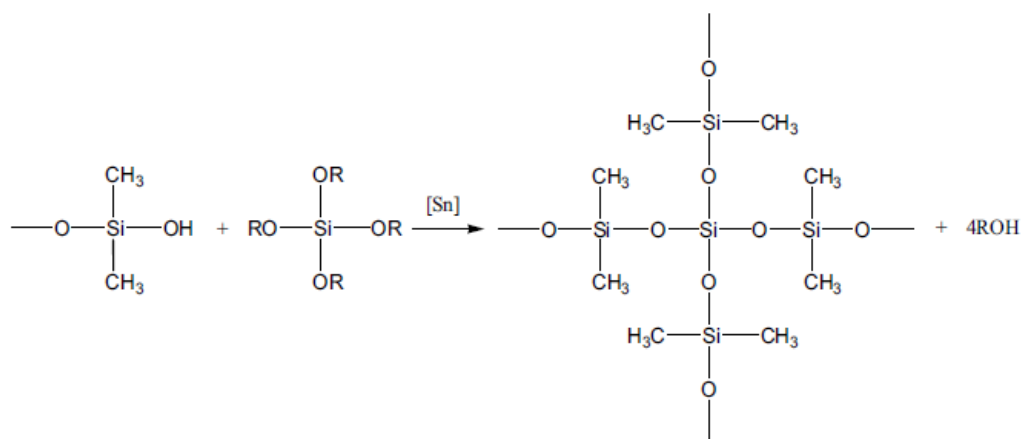
Ο βουλκανισμός, όπως είναι γνωστό είναι μια μέθοδος που οδηγεί στη διασταύρωση της αλυσίδας του πολυμερούς με αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση της μορφολογικής δομής του. Για το βουλκανισμό των σιλικονών ακολουθούνται διάφοροι μηχανισμοί οι οποίοι είναι^{2,3}:

1. Μηχανισμός διασταύρωσης μέσω ελευθέρων ριζών με χρήση υπεροξειδίων σε γραμμικές πολυμερικές αλυσίδες με μη δραστικά τελικά άκρα, σε υψηλές θερμοκρασίες. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία αιθυλενικών γεφυρών μεταξύ των αλυσίδων λόγω της ένωσης των ριζών SiCH_2 . Εάν υπάρχουν βινυλικές ομάδες, ο σχηματισμός σταυροδεσμών μπορεί να επιτευχθεί σε χαμηλότερες θερμοκρασίες ή με λιγότερο δραστικά υπεροξείδια. Η θερμοκρασία, που εφαρμόζεται, κυμαίνεται από $115 - 173^\circ\text{C}$, ανάλογα πάντα με τη σύνθεση των ενώσεων. Ο μηχανισμός αυτός ακολουθείται από προϊόντα που βουλκανίζονται εν θερμώ. Η αντίδραση μπορεί να αποδοθεί με το ακόλουθο σχήμα:



Σχήμα 2.2 Αντιδράσεις σχηματισμού σταυροδεσμών σε PDMS με μηχανισμό ελευθέρων ριζών.

2. Μηχανισμός διασταύρωσης με συμπίκνωση σε γραμμικές ή ελαφρά διακλαδωμένες πολυμερικές αλυσίδες με δραστικά τελικά άκρα, όπως οι σιλανόλες. Τα γραμμικά πολυμερή με ακραίες ομάδες σιλανόλης, μπορούν να βουλκανιστούν σε θερμοκρασία δωματίου με εστέρες του πυριτικού οξέος, παρουσία καταλύτη, όπως διβουτυλικό διλαυρικό άλας κασσιτέρου (dibutyl tin dilaurate). Η αντίδραση παρουσιάζεται στο ακόλουθο σχήμα:

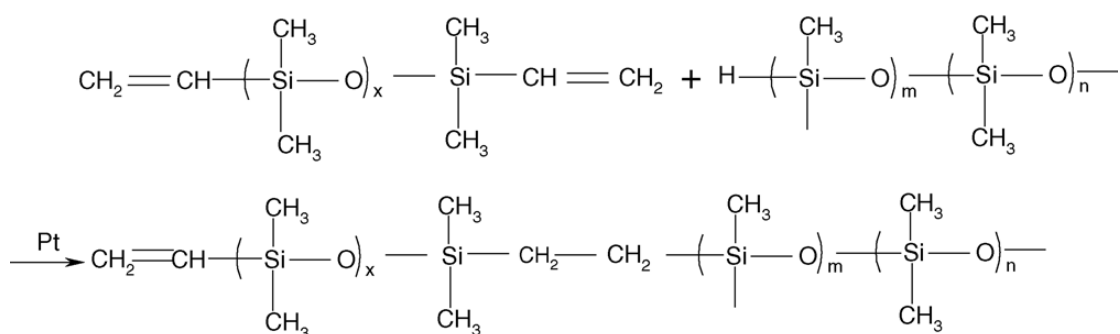


Σχήμα 2.3 Παράδειγμα σχηματισμού σταυροδεσμών σε PDMS μέσω αντίδρασης συμπίκνωσης PDMS, με τελικά άκρα υδροξύλια, και τετρααλκοξυσιλανίου.

Για την ανάπτυξη πλέγματος απαιτούνται πολυδραστικά μέσα. Το πλέγμα του ελαστομερούς σχηματίζεται όταν οι δραστικές ομάδες των άκρων της αλυσίδας υδρολύονται και συμπυκνώνονται εκτεθειμένες στην ατμόσφαιρα. Με την προσθήκη καταλύτη, η πολυσυμπύκνωση λαμβάνει χώρα μεταξύ των υδροξυλικών ομάδων του πολυμερούς και των αλκοξυομάδων του πολυδραστικού μέσου βουλκανισμού, όπως τετρααιθοξυσιλάνιο. Παραπροϊόν της αντίδρασης είναι η αλκοόλη, οδηγώντας σε μια ελαφριά συρρίκνωση κατά το βουλκανισμό. Ο μηχανισμός αυτός εφαρμόζεται σε μήτρες σιλικόνης με βιοϊατρικές εφαρμογές.

3. Μηχανισμός δικτύωσης μέσω αντίδρασης προσθήκης όπου το πολυμερές περιέχει δραστικές ομάδες με διπλούς δεσμούς (π.χ βινυλομάδες) και το μέσο δικτύωσης περιέχει σιλάνια (Si-H). Ο καταλύτης της αντίδρασης μπορεί να είναι άλατα ή σύμπλοκα του λευκόχρυσου, του παλλαδίου ή του ροδίου. Όταν ο καταλύτης είναι λευκόχρυσος η διεργασία μπορεί να διεξάγεται σε θερμοκρασία δωματίου. Ο διπλός δεσμός της δραστικής ομάδας του πολυμερούς αλληλεπιδρά με τον πυρήνα του λευκόχρυσου. Ο διπλός δεσμός ενεργοποιείται. Η δραστική ομάδα

διασταυρώνεται, μετασχηματίζοντας το διπλό δεσμό σε απλό ανάμεσα στην πολυμερική αλυσίδα και σε ένα μόριο μέσου διασταύρωσης, το οποίο περιέχει ομάδες Si-H. Ο καταλύτης στη συνέχεια απελευθερώνεται και είναι πάλι διαθέσιμος. Σε αυτήν την αντίδραση δεν υπάρχουν παραπροϊόντα κάτι που είναι επιθυμητό στις βιοϊατρικές εφαρμογές.



Σχήμα 2.4 Αντίδραση προσθήκης για το σχηματισμό σταυροδεσμών στο PDMS μέσω αντιδράσεων PDMS με ακραίες βινυλομάδες και PDMS με ομάδες Si-H.

2.3 ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

2.3.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι πολυ(διμεθυλοσιλοξάνες) είναι γνωστές για τις χρήσιμες ιδιότητές τους, όπως είναι η ευκαμψία, η διαπερατότητα σε αέρια, η χαμηλή επιφανειακή τάση, η βιοσυμβατότητα^{4,5,6}, οι καλές μηχανικές και θερμικές ιδιότητες και η χημική αδράνεια. Η ευκαμψία είναι μια ενδιαφέρουσα ιδιότητα καθώς με κατάλληλη τροποποίηση των πολυμερών μπορεί να επιτευχθεί η επιθυμητή ευκαμψία ή δυσκαμψία. Η ευκαμψία σχετίζεται με τη θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης. Όσο μεγαλύτερη είναι η ευκαμψία, τόσο χαμηλότερη η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης. Η ευκαμψία μιας αλυσίδας μπορεί να προσδιοριστεί από τη χωροδιατακτική ανάλυση η οποία καθορίζει τις ισομερείς καταστάσεις του πολυμερούς και τις ενεργειακές διαφορές μεταξύ αυτών.

Η μεγάλη ευκαμψία των πολυσιλοξάνων οφείλεται στο γεγονός πως παρουσιάζουν δύο είδη ευκαμψίας: ευκαμψία στρέψης (δηλαδή στην ευκολία των ατόμων να περιστρέφονται γύρω από έναν χημικό δεσμό) και ευκαμψία της

πολυμερικής αλυσίδας. Οι μεγάλες γωνίες (για το δεσμό Si-O-Si κυμαίνονται από $135^\circ - 180^\circ$, ενώ για το δεσμό O-Si-O κυμαίνονται από $102^\circ - 112^\circ$) και τα μεγάλα μήκη δεσμών στην κύρια αλυσίδα των πολυ(διμεθυλοσιλοξανών), επιτρέπουν τη λήψη μεγαλύτερου αριθμού διαμορφώσεων, κάνοντας το υλικό πιο εύκαμπτο.

Η χαμηλή τιμή της θερμοκρασίας υαλώδους μετάπτωσης ($T_g \sim -127^\circ\text{C}$ για την PDMS⁷ είναι μια ένδειξη πως οι πολυ(διμεθυλοσιλοξάνες) είναι ιδιαίτερα εύκαμπτες. Η τιμή του σημείου υάλου μπορεί να επηρεαστεί και από τη δομή, καθώς οι ογκώδεις (και επομένως πιο άκαμπτες) πλευρικές ομάδες, εμποδίζουν την περιστροφή γύρω από τους δεσμούς την κυρίας αλυσίδας, την κάνουν πιο άκαμπτη, οδηγώντας σε αύξηση της T_g .

2.3.2 ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

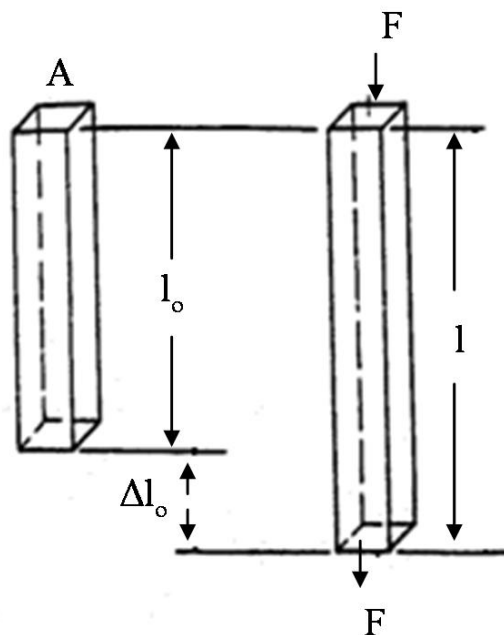
2.3.2.1 Βασικές έννοιες

Σύμφωνα με την κλασσική θεωρία της ελαστικότητας, οι μηχανικές ιδιότητες των ιδανικών ελαστικών, ακολουθούν το νόμο του Hooke: η εφαρμοζόμενη τάση είναι ανάλογη της παραμόρφωσης που προκαλεί. Η παραμόρφωση εμφανίζεται ακαριαία μόλις εφαρμοστεί η τάση και εξαφανίζεται επίσης ακαριαία μόλις παύσει αν εφαρμόζεται η τάση (ελαστική παραμόρφωση). Σύμφωνα με την κλασσική θεωρία της υδροδυναμικής, τα ιδανικά ρευστά ακολουθούν το νόμο του Νεύτωνα: η τάση είναι ανάλογη της ταχύτητας παραμόρφωσης (ιξώδης ροή). Τα ρευστά παραμορφώνονται μόνιμα και με απειροστή τάση.

Στα πραγματικά όμως ελαστικά και ρευστά αυξανόμενης της τάσης παρουσιάζονται παρεκκλίσεις από τους δύο παραπάνω νόμους. Ειδικότερα, η παραμόρφωση του στερεού (ή ο ρυθμός παραμόρφωσης του ρευστού) δεν είναι ακριβώς ανάλογη με την τάση, αλλά εξαρτάται από αυτή με πιο περίπλοκο τρόπο (μη γραμμική ελαστικότητα και μη Νευτώνιος ιξώδης ροή, αντίστοιχα). Επίσης η τάση μπορεί να εξαρτάται τόσο από την παραμόρφωση όσο και από τον ρυθμό της παραμόρφωσης. Τα υλικά αυτά ονομάζονται ρευστοελαστικά ή ιξωδοελαστικά.

Ο εφελκυσμός είναι ένας από τους βασικούς τρόπους παραμόρφωσης ενός υλικού. Έστω το σώμα του Σχήματος 2.5, μήκους l_0 και διατομής A . Υπό την επίδραση της δύναμης F , ομοιόμορφα κατανεμημένης στην επιφάνεια της διατομής A , υφίσταται μια παραμόρφωση $\Delta l = l - l_0$, όπου l το νέο μήκος του σώματος. Η μορφή

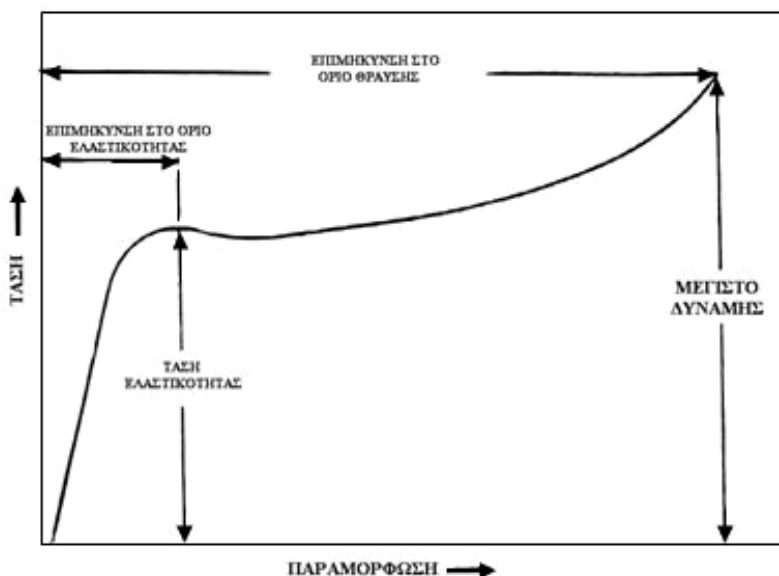
αυτή της παραμόρφωσης ονομάζεται εφελκυσμός. Ονομάζουμε ανηγμένη επιμήκυνση ε τον λόγο $(l-l_0)/l_0$ και τάση f τον λόγο F/A .



Σχήμα 2.5 Παραμόρφωση σώματος κατά τον εφελκυσμό

Ο πιο συνηθισμένος τρόπος εκτέλεσης του πειράματος αυτού είναι η επιμήκυνση να αυξάνει με σταθερή ταχύτητα και να μετρείται η αντίστοιχη τάση. Η γενικευμένη σχέση μεταξύ τάσης – επιμήκυνσης για ένα πολυμερικό υλικό παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.6. Αρχικά το σώμα παραμορφώνεται ελαστικά και η κλίση του ευθυγράμμου τμήματος της καμπύλης δίνει το μέτρο ελαστικότητας ή σταθερά του Young $= f / \varepsilon$. Το μέτρο ελαστικότητας στα πολυμερή κυμαίνεται μεταξύ πολύ ευρέων ορίων σε σχέση με αυτό άλλων υλικών (από 10^5 N/m^2 για ελαστομερή μέχρι 10^{10} N/m^2 για άκαμπτα πολυμερή, όπου $10^6 \text{ N/m}^2 = 1 \text{ MPa}$). Πάνω από μια ορισμένη τάση (όριο υποχώρησης ή όριο ελαστικότητας, yield point) οι παραμορφώσεις γίνονται μόνιμες. Το είδος αυτό της ροής ονομάζεται πλαστική και διαφέρει από την ροή των υγρών στο ότι εμφανίζεται μόνο πάνω από το όριο ελαστικότητας. Μετά το όριο αυτό, η ροή μπορεί να συνεχιστεί και με μικρότερη τάση, ενώ σε ακόμη μεγαλύτερες παραμορφώσεις η καμπύλη συνήθως παρουσιάζει μια ανοδική τάση, λόγω της μεταβολής του προσανατολισμού των μακρομορίων παράλληλα προς την εφαρμοζόμενη τάση. Η κλίση του αρχικού ευθυγράμμου τμήματος και το όριο ελαστικότητας εξαρτώνται από την ταχύτητα της παραμόρφωσης από την μηχανική

προκατεργασία του δείγματος, από την παρουσία πλαστικοποιητών, από την θερμοκρασία, και από τυχόν μορφολογικές ανωμαλίες του δείγματος.



Σχήμα 2.6 Γενικευμένη καμπύλη τάσης – επιμήκυνσης κατά τον εφελκυσμό θερμοπλαστικού υλικού.

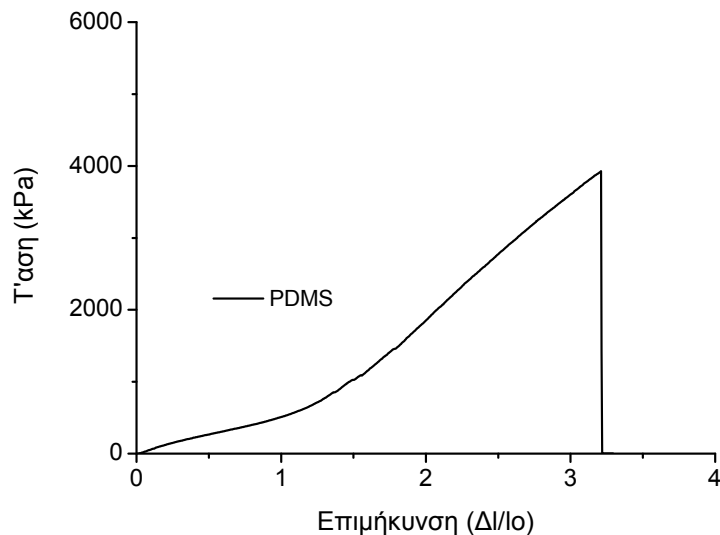
2.3.2.2 Μηχανικές ιδιότητες ελαστομερών

Τα κρυσταλλικά υλικά, όπως είναι τα μέταλλα μπορούν να επιμηκυνθούν αντιστρεπτά σε ποσοστό κάτω από 1% και το μέτρο ελαστικότητας είναι περίπου 10^6 MPa. Εν αντιθέσει πολλά ελαστομερή έχουν ένα μέτρο ελαστικότητας της τάξεως των MPa και μπορούν να επιμηκυνθούν έως 500% ή και περισσότερο με απόλυτη αντιστρεπτότητα. Αυτό το φαινόμενο προκύπτει από τη αρχιτεκτονική δομή των ελαστομερών^{8,9,10}.

Τα ελαστομερή αποτελούνται γενικά από γραμμικά πολυμερή στα οποία έχουν προστεθεί μικρές ποσότητες μέσων διασταύρωσης. Στη συνέχεια το μίγμα τοποθετείται σε κατάλληλα καλούπια και η αντίδραση της δικτύωσης πραγματοποιείται συνήθως σε υψηλές θερμοκρασίες. Με αυτό τον τρόπο προκύπτουν τα δικτυωμένα ελαστομερή.

Τα δικτυωμένα ελαστομερή εξαιτίας της ύπαρξης σταυροδεσμών δεν εμφανίζουν σχεδόν καθόλου ροή γεγονός που τα διαφοροποιεί από τα υπόλοιπα πολυμερή⁸. Αποτελούν μία τάξη πολυμερών που παρουσιάζει χαρακτηριστικά ενδιάμεσα μεταξύ αυτών των κρυσταλλικών και των άμορφων πολυμερών. Ένα πολυμερές

χαρακτηρίζεται ως ελαστομερές όταν οι δυνάμεις μεταξύ των αλυσίδων είναι τόσο ασθενείς ώστε να επιτρέπουν στις αλυσίδες να μετακινούνται η μία ως προς τη άλλη. Οι αλυσίδες θα πρέπει να είναι αρκετά ασύμμετρες μεταξύ τους ώστε να αποφεύγεται ο προσανατολισμός τους και επομένως ο σχηματισμός κρυσταλλιτών. Ωστόσο ένα ελαστομερές θα πρέπει να περιλαμβάνει ορισμένα κρυσταλλικά σημεία ή σταυροδεσμούς (σιλικόνες) οι οποίοι θα αποτρέπουν τη μετατροπή του πολυμερούς σε παχύρρευστο υγρό κατά τη μετακίνηση των αλυσίδων. Οι ιδιότητες αυτές προσδίδουν ορισμένα χαρακτηριστικά στα ελαστομερή. Σπουδαιότερη από αυτές είναι η ικανότητα του ελαστομερούς να επανέρχεται στις αρχικές του διαστάσεις μετά την παύση εξωτερικά εφαρμοζόμενης έλξης. Οι αλυσίδες του πολυμερούς προσανατολίζονται και καθίστανται σχεδόν όλες παράλληλες μεταξύ τους. Μετά τη διακοπή της τάσης, οι ασθενείς διαμοριακές δυνάμεις δεν είναι ικανές να διατηρήσουν τις αλυσίδες παράλληλες μεταξύ τους και το πολυμερές επιστρέφει στην αρχική του άμορφη κατάσταση. Ένα τυπικό διάγραμμα τάσης-επιμήκυνσης ελαστομερούς φαίνεται στο Σχήμα 2.7.



Σχήμα 2.7 Τυπικό διάγραμμα τάσης (αντοχής στην παραμόρφωση) – επιμήκυνσης για ελαστομερές σιλικόνης.

Η κινητική θεωρία της ελαστικότητας των ελαστομερών που αναπτύχθηκε από τους Kuhn, Guth, James και Mark, Flory, Gee και Treloar⁸ προβλέπει ότι το μέτρο ελαστικότητας, για μικρές τάσεις, θα δίνεται από τη σχέση:

$$E = 3 \frac{RT\rho}{M_C} = 3z_{crl} \frac{RT}{V} = 3C_o \quad (2.1)$$

όπου R η παγκόσμια σταθερά των αερίων ($8,314\text{J/mol}\cdot\text{K}$), $\overline{M_C}$ το μέσο μοριακό βάρος κατά αριθμό μεταξύ των σταυροδεσμών, ρ η πυκνότητα του πολυμερούς, z_{crl} ο μέσος αριθμός σταυροδεσμών ανά δομική μονάδα, V ο γραμμομοριακός όγκος της δομικής μονάδας και $C_o = z_{crl}RT/V$. Από την παραπάνω σχέση προκύπτει ότι το μέτρο ελαστικότητας αυξάνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας εν αντιθέσει με τα μη-δικτυωμένα πολυμερή. Αυτό συμβαίνει γιατί στα ελαστομερή, η ελαστικότητα είναι εντροπικής και όχι ενεργειακής φύσης όπως στα υπόλοιπα πολυμερή. Το μέτρο ελαστικότητας αυξάνει γιατί με την αύξηση της θερμοκρασίας υπάρχει έντονη κινητικότητα κατά Brown, η οποία αναγκάζει τις τεντωμένες μοριακές δομικές μονάδες να σταθεροποιηθούν γύρω από τους σταυροδεσμούς και να πάρουν μια πιο πιθανή, συσπειρωμένη δομή.

2.3.3 ΔΙΟΓΚΩΣΗ ΤΟΥ ΔΙΚΤΥΩΜΕΝΟΥ ΠΟΛΥΜΕΡΟΥΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΙΚΟ ΔΙΑΛΥΤΗ

Ένα δικτυωμένο πολυμερές, όπως είναι το ελαστομερές σιλικόνης, μπορεί να εισοροφήσει μεγάλη ποσότητα καλού διαλύτη του γραμμικού του αναλόγου, εφόσον εμβαπτισθεί μέσα σε αυτό. Κατά την εμβάπτιση ενός δικτυωμένου ελαστομερούς σε περίσσεια καλού ο διαλύτης αναμιγνύεται ακαριαία με το γραμμικό ανάλογο και δημιουργείται ένα διάλυμα πολυμερούς-διαλύτη. Επομένως αυξάνεται η εντροπία μέσω της αύξησης του όγκου του πολυμερούς. Στον αυξημένο αυτό όγκο δίνεται η δυνατότητα στο διαλύτη να «εξαπλωθεί». Καθώς το δίκτυο διογκώνεται με την εισρόφηση του διαλύτη, οι αλυσίδες του γραμμικού αναλόγου του πολυμερούς απομακρύνονται μεταξύ τους σε κάποιο βαθμό, αλλά η ύπαρξη των μονίμων διασυνδέσεων εμποδίζει την πλήρη απομάκρυνση. Όσο προχωράει η διείσδυση του διαλύτη τόσο αυξάνει η παραμόρφωση των τμημάτων της αλυσίδας και επομένως η τάση για επαναφορά στον αρχικό σχηματισμό. Η πρόοδος της πορείας οδηγεί σε μια κατάσταση ισορροπίας ανάμεσα στην τάση για διείσδυση του διαλύτη και την τάση για επαναφορά.

Η ισορροπία επιτυγχάνεται και η διόγκωση σταθεροποιείται σε δεδομένο μέγιστο μέγεθος, όταν οι δυνάμεις προς τη διόγκωση εξισορροπηθούν από τις ελαστικές

δυνάμεις επαναφοράς, που αναπτύσσονται στα παραμορφωμένα τμήματα της αλυσίδας.

Επομένως η ελεύθερη ενέργεια που περικλείεται στην ανάμιξη του καθαρού διαλύτη με το άμορφο δικτυωμένο πολυμερές είναι¹¹:

$$\overline{\Delta G} = \overline{\Delta G_M} + \overline{\Delta G_{el}} \quad (2.2)$$

όπου ΔG_M είναι η ελεύθερη ενέργεια αναμίξεως και ΔG_{el} είναι η ελεύθερη ενέργεια της εκτάσεως του πλέγματος.

Η ελεύθερη ενέργεια αναμίξεως ΔG_M προσεγγίζεται από τη θεωρία πλέγματος Flory-Huggins και είναι ίση με:

$$\overline{\Delta G_M} = \overline{\Delta H_M} - T \overline{\Delta S_M} \quad (2.3)$$

Σύμφωνα με το μοντέλο Flory-Huggins, προβλέπεται τυχαία κατανομή των τμημάτων των πολυμερικών αλυσίδων και των μορίων του διαλύτη κατά την ανάμιξη. Βάσει της παραδοχής αυτής, που ισχύει όταν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μορίων είναι ασθενείς και μη πολικές και η ανάμιξη είναι είτε ενδόθερμη είτε άθερμη ($\Delta H_M \geq 0$), η μερική γραμμομοριακή εντροπία ανάμιξης συστήματος πολυμερούς-διαλύτη είναι:

$$-\frac{\overline{\Delta S_M}}{R} = \ln v_S + \left(1 - \frac{\overline{V_S}}{\overline{V_P}}\right)v_P + \frac{v_P^2}{Z} \quad (2.4)$$

όπου v_S , v_P τα κλάσματα όγκου του διαλύτη και του πολυμερούς αντίστοιχα, $\overline{V_S}$, $\overline{V_P}$ οι γραμμομοριακοί όγκοι διαλύτη και πολυμερούς αντίστοιχα και Z η σταθερά πλέγματος. Ο Flory ενσωμάτωσε στο μοντέλο και ενθαλπικές αποκλίσεις από την ιδανική συμπεριφορά, χρησιμοποιώντας τη θεωρία κανονικών διαλυμάτων του Hildebrand. Σύμφωνα με αυτήν, οι αποκλίσεις από την ιδανική συμπεριφορά οφείλονται στις διαφορετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ μορίων πολυμερούς-πολυμερούς και διαλύτη-διαλύτη ($\Delta H \neq 0$), αλλά ταυτόχρονα η μίξη είναι τυχαία, δηλαδή οι διαφορετικές αλληλεπιδράσεις δεν οδηγούν σε διαφορετικές διατάξεις του μίγματος μέσα στο πλέγμα. Ή αλλιώς, η εντροπία μπορεί να υπολογιστεί ανεξάρτητα από την ενθαλπία. Έτσι, η γραμμομοριακή ενθαλπία αναμίξεως είναι:

$$\overline{\Delta H_M} = k \overline{V_S} (\sqrt{\varepsilon_S} - \sqrt{\varepsilon_P})^2 (1 - v_S)^2 = B(1 - v_S)^2 \quad (2.5)$$

όπου ε_S , ε_P οι ενέργειες εξαέρωσης του διαλύτη (S) και του πολυμερούς (P) ανά μονάδα όγκου διαλύτη και πολυμερούς αντίστοιχα και k μια σταθερά. Η εξαγωγή της

παραπάνω σχέσης βασίζεται στην παραδοχή ότι οι αλληλεπιδράσεις διαλύτη-πολυμερούς είναι ασθενείς, οπότε η ε_{SP} (ενέργεια εξαέρωσης του διαλύματος ανά μονάδα όγκου) θεωρείται ίση με το γεωμετρικό μέσο των $\varepsilon_S, \varepsilon_P$ δηλαδή $\varepsilon_{SP} = \sqrt{\varepsilon_S \cdot \varepsilon_P}$. Σύμφωνα με τη Σχέση (2.5) προβλέπεται γενικά άθερμη ή ενδόθερμη ανάμιξη, $\Delta H_M \geq 0$. Έτσι για την ελεύθερη ενέργεια αναμίξεως βάσει των Σχέσεων (2.4) και (2.5) και δεδομένου ότι $\bar{V}_S / \bar{V}_P \ll 1$ ισχύει:

$$\overline{\Delta G_M} = \left(\frac{\partial \Delta G_M}{\partial n_S} \right)_{T,P} = \overline{\Delta H_M} - T \overline{\Delta S_M} = RT [\ln v_S + (1 - v_S) + \chi(1 - v_S)^2] \quad (2.6)$$

όπου n_S ο αριθμός των moles του διαλύτη, χ η παράμετρος αλληλεπίδρασης Flory-Huggins ($\chi = 1/Z + B/RT$). Η παράμετρος αλληλεπίδρασης χ , είναι σταθερή σε δεδομένη θερμοκρασία αλλά στην πράξη παρατηρείται συχνά μεταβολή με τη συγκέντρωση. Για $\chi < 0.5$ προκύπτει $\overline{\Delta G_M} < 0$ και έτσι ευνοείται η ανάμιξη.

Για την ελεύθερη ενέργεια εκτάσεως του πλέγματος ΔG_{el} χρησιμοποιείται η ακόλουθη σχέση:

$$\Delta G_{el} = \left(\frac{kTv_e}{2} \right) \cdot (3a^2 - 3 - \ln a^3) \quad (2.7)$$

η οποία προέρχεται από τη θεωρία ελαστικότητας των ελαστομερών. Στην παραπάνω σχέση v_e (σε moles) είναι ο συνολικός αριθμός των τμημάτων της αλυσίδας που συνεισφέρουν στην ελαστική συμπεριφορά του πλέγματος, a ($a^3 = \frac{1}{v_P}$) η ανηγμένη γραμμική παραμόρφωση του πλέγματος και k η σταθερά του Boltzmann.

Το χημικό δυναμικό του διαλύτη μέσα στο πολυμερές εκφράζεται ως συνάρτηση των μερικών παραγώγων των ελεύθερων ενεργειών:

$$\mu_S - \mu_S^o = \left(\frac{\partial \Delta G^o}{\partial n_S} \right)_{T,P} = \left(\frac{\partial \Delta G_M^o}{\partial n_S} \right)_{T,P} + \left(\frac{\partial \Delta G_{el}^o}{\partial a} \right) \left(\frac{\partial a}{\partial n_S} \right)_{T,P} \quad (2.8)$$

όπου n_S ο αριθμός των moles του διαλύτη.

Από τις σχέσεις (2.6) και (2.7) και λαμβάνοντας υπόψιν ότι $\mu_S - \mu_S^o = RT \ln a_S$ και $a^3 = 1/v_P$, από την παραπάνω σχέση προκύπτει τελικά:

$$\ln a_S = \ln v_S + (1 - v_S) + \chi(1 - v_S)^2 + \bar{V}_S (v_e / V_o) (v_P^{1/3} - v_P / 2) \quad (2.9)$$

όπου V_o ο όγκος που καταλάμβανε το πολυμερές όταν σχηματίστηκαν οι σταυροδεσμοί. Οι τρεις πρώτοι όροι αντιστοιχούν στην ελεύθερη ενέργεια αναμίξεως και ο τελευταίος όρος στην εντροπική συνεισφορά λόγω της έκτασης του πλέγματος. Για τον προσδιορισμό του τελικού βαθμού διογκώσεως του πλέγματος, γίνεται η παραδοχή ότι αν το χημικό δυναμικό του διαλύτη μ_s , είναι το ίδιο εντός και εκτός δικτύου ($\mu_s = \mu_s^o$) τότε το ελαστομερές είναι ευσταθώς, ως προς τις διακυμάνσεις του όγκου του πλέγματος, διογκωμένο (Flory-Rehner)¹². Το τελικό αποτέλεσμα της ανάλυσης των Flory-Rehner προκύπτει ως:

$$-\left[\ln v_s + (1-v_s) + \chi(1-v_s)^2\right] = \left(\frac{\bar{V}_s}{\nu M_C}\right) \cdot \left(1 - \frac{2M_C}{M}\right) \cdot \left(v_p^{1/3} - \frac{2v_p}{f}\right) \quad (2.10)$$

όπου v_p το κλάσμα όγκου του πολυμερούς στο διογκωμένο πλέγμα, $\bar{V}_s$ ο γραμμομοριακός όγκος του υγρού διογκώσεως (διαλύτης), M_C το μέσο μοριακό βάρος πολυμερούς μεταξύ δύο σταυροδεσμών, f η πολλαπλότητα συνδέσεων στις διασταυρώσεις, ν ο ειδικός όγκος του πολυμερούς, χ η παράμετρος αλληλεπίδρασης Flory-Huggins του διαλύτη με το γραμμικό ανάλογο του πολυμερούς και M το κύριο μοριακό βάρος του πολυμερούς. Η σχέση (2.10), χρησιμοποιείται συχνά, με απλοποιήσεις, για τον προσδιορισμό του M_C ή για τον προσδιορισμό της παραμέτρου Flory-Huggins, χ .

Ο παράγοντας $(1 - 2M_C / M)$ εκφράζει τις διορθώσεις ενός ατελούς δικτύου. Με την παραδοχή ενός τέλει δικτύου ($M = \infty$) ο παράγοντας αυτός προσεγγίζει τη μονάδα. Άρα η σχέση (2.10) παίρνει την τελική της μορφή η οποία είναι η:

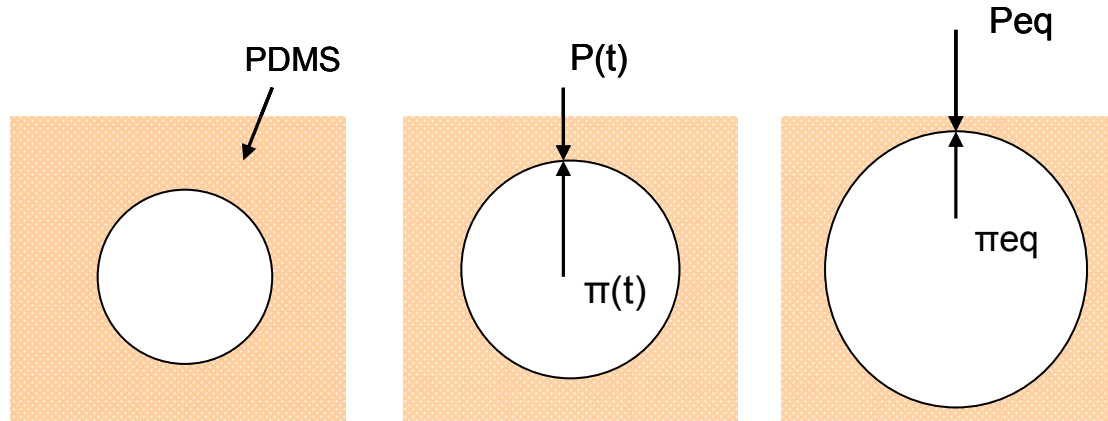
$$\frac{\rho_p}{M_C} = -\frac{[\ln(1-v_p) + v_p + \chi v_p^2]}{\bar{V}_s(v_p^{1/3} - \frac{v_p}{2})} \quad (2.11)$$

Αν θεωρηθεί ότι το χ είναι σταθερό για δεδομένο ζεύγος πολυμερούς-διαλύτη εξάγεται ότι από τη σχέση 2.11 μπορεί να υπολογιστεί το M_C γνωρίζοντας το βαθμό διογκώσεως του πολυμερούς στο διαλύτη, q ($q = 1/v_p$).

2.3.4 ΡΟΦΗΣΗ ΝΕΡΟΥ ΑΠΟ ΥΔΡΟΦΟΒΑ ΠΟΛΥΜΕΡΗ ΜΕ ΕΓΚΛΕΙΣΤΕΣ ΩΣΜΩΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Η ρόφηση νερού από στερεά υδρόφοβα ελαστομερή, όπως είναι η δικτυωμένη PDMS, αποτελεί ένα πρόβλημα μέγιστης πρακτικής σημασίας δεδομένου ότι μπορεί να οδηγήσει σε δραστική υποβάθμιση των μηχανικών και ηλεκτρικών (μονωτικών) ιδιοτήτων τους^{13,14}. Η ρόφηση νερού στα συνήθη ελαστομερή είναι συνήθως μικρότερη του 1% w/w^{15,16}. Ωστόσο, εάν το πολυμερές περιέχει ενσωματωμένες υδατοδιαλυτές ουσίες οι οποίες δε διαλύονται στο πολυμερές, η ρόφηση του νερού αυξάνεται σημαντικά. Σύμφωνα με τη θεωρία του Fedors¹⁴ η αύξηση αυτή συμβαίνει εξαιτίας της ώσμωσης. Το πολυμερές που περιβάλλει την έγκλειστη υδρόφιλη ουσία λειτουργεί σαν μια ημιπερατή μεμβράνη. Γίνεται η αρχική υπόθεση πως η έγκλειστη ουσία έχει σφαιρικό σχήμα. Το νερό της εξωτερικής φάσης διαχέεται μέσα στο πολυμερές, έως ότου φτάσει σε μια κοιλότητα που περιέχει το πρόσθετο, και τότε αυτό θα αρχίσει να διαλύεται. Η διεύδυση του νερού λόγω της ώσμωσης οφείλεται στη διαφορά χημικού δυναμικού $\Delta\mu$ του νερού μεταξύ της εξωτερικής υδατικής φάσης και του διαλύματος της διογκωμένης κοιλότητας. Η αύξηση του όγκου της κοιλότητας θα είναι ίση με τον όγκο του νερού στο διάλυμα πρόσθετου – νερού. Το εξωτερικό όριο της κοιλότητας είναι ένα κινητό όριο με αποτέλεσμα την αύξηση της ακτίνας της κοιλότητας. Η ωσμωτική πίεση του διαλύματος της κοιλότητας ασκείται ακτινικά στα όρια της κοιλότητας με φορά προς τα έξω, ενώ ταυτόχρονα το ελαστομερές ασκεί μια αντίθετης φοράς ακτινική πίεση στα τοιχώματα. Η διόγκωση της κοιλότητας συνεχίζεται έως ότου αποκατασταθεί ισορροπία μεταξύ των δύο πιέσεων, της μειούμενης ωσμωτικής πίεσης (λόγω αραίωσης του διαλύματος) και της αυξανόμενης πίεσης στα τοιχώματα.

Στο Σχήμα 2.8 απεικονίζεται σχηματικά η διαδικασία που αναφέρθηκε παραπάνω. Ως π ορίζουμε την ωσμωτική πίεση που ασκεί η έγκλειστη ωσμωτικώς ενεργή ουσία και ως P ορίζουμε την αντίσταση που ασκούν τα τοιχώματα του πολυμερούς.



Σχήμα 2.8 Σχηματική απεικόνιση της αύξησης της κοιλότητας του υδρόφιλου πρόσθετου μέσα στο πολυμερές με τη διείσδυση του νερού.

Η οσμωτική πίεση που ασκεί το υδρόφιλο πρόσθετο δίνεται από τη σχέση¹⁷ :

$$\pi = nRT\Phi C = \frac{nRT\Phi}{v_2} \left(\frac{\phi_2}{1-\phi_2} \right) \quad (2.12)$$

όπου n είναι ο αριθμός των moles των σωματιδίων που σχηματίζονται όταν διαλυθεί 1 mol της ουσίας στο H_2O ($n=1$, για ουσίες που δε δίστανται στο H_2O), v_2 ο γραμμομοριακός όγκος της διαλυμένης ουσίας, T είναι η θερμοκρασία, Φ είναι ένας οσμωτικός συντελεστής απόκλισης από την ιδανική κατάσταση των διαλυμάτων και ϕ_2 είναι το κλάσμα όγκου της διαλυμένης ουσίας στο διάλυμα της διογκωμένης κοιλότητας.

Η πίεση P που ασκούν τα τοιχώματα του πολυμερούς όταν η κοιλότητα διογκωθεί από αρχική ακτίνα r_o σε ακτίνα r δίνεται από τη σχέση^{14,18}:

$$P = \frac{G}{2} \left[5 - \frac{4}{\lambda} - \frac{1}{\lambda^4} \right] \quad (2.13)$$

όπου G είναι το μέτρο διάτμησης και $\lambda = r/r_o$. Για το λόγο $\lambda = r/r_o$ ισχύει:

$$\lambda = (V/V_o)^{1/3}$$

όπου V είναι ο όγκος της κοιλότητας σε πίεση P και V_o είναι ο αρχικός όγκος που καταλάμβανε η κοιλότητα. Λαμβάνοντας υπόψιν πως το κλάσμα όγκου της διαλυμένης ουσίας είναι

$$\phi_2 = \frac{V_2}{V_1 + V_2} \quad (2.14)$$

όπου V_2 είναι ο όγκος της διαλυμένης ουσίας και V_1 είναι ο όγκος του διαλύτη (H_2O) τότε

$$\lambda = \phi_2^{-1/3}$$

και η εξίσωση (2.13) μετασχηματίζεται στην παρακάτω:

$$P = \frac{G}{2} [5 - 4\phi_2^{1/3} - \phi_2^{4/3}] \quad (2.15)$$

Επειδή στην ισορροπία $\pi = P$ από τις δύο σχέσεις (2.12) και (2.15) προκύπτει η παρακάτω εξίσωση

$$\frac{nRT\Phi}{v_2} \left(\frac{\phi_2}{1-\phi_2} \right) = \frac{G}{2} [5 - 4\phi_2^{1/3} - \phi_2^{4/3}] \quad (2.16)$$

και μετασχηματίζοντάς την παίρνει τη μορφή:

$$\frac{Gv_2}{nRT\Phi} = 2 \frac{\phi_2}{(1-\phi_2)(5 - 4\phi_2^{1/3} - \phi_2^{4/3})} \quad (2.17)$$

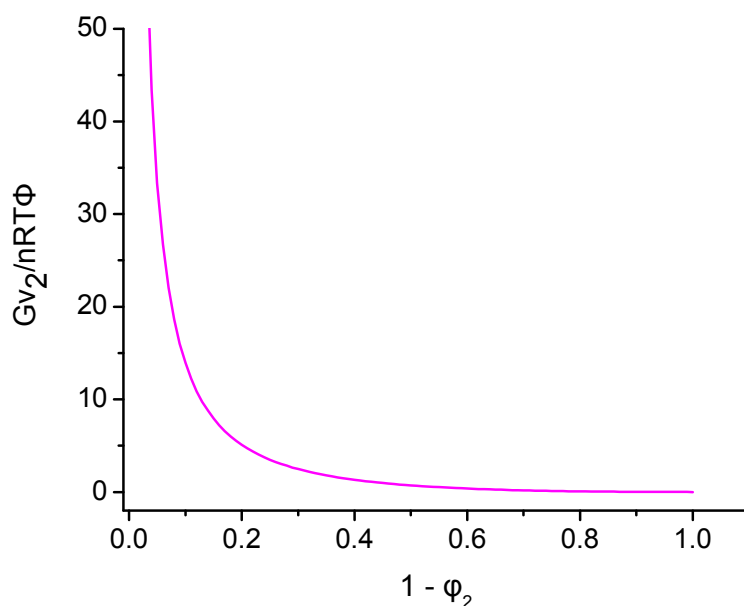
Η σχέση αυτή ισχύει όταν στην ισορροπία έχει διαλυθεί όλη η έγκλειστη ουσία.

Να σημειώσουμε σε αυτό το σημείο πως το μέτρο διάτμησης G συνδέεται με το μέτρο ελαστικότητας E με τη σχέση $G = \frac{E}{2(1+r)}$ όπου r ο λόγος Poisson. Για

ελαστομερή $r = 0.5$, οπότε η σχέση μεταξύ G και E γίνεται $G = \frac{E}{3}$. Επομένως η

εξάρτηση που μας δίνει η Σχέση 2.17 για το μέτρο διάτμησης G είναι ίδια και για το μέτρο ελαστικότητας E (καθώς αυτά τα δύο μεγέθη είναι ανάλογα).

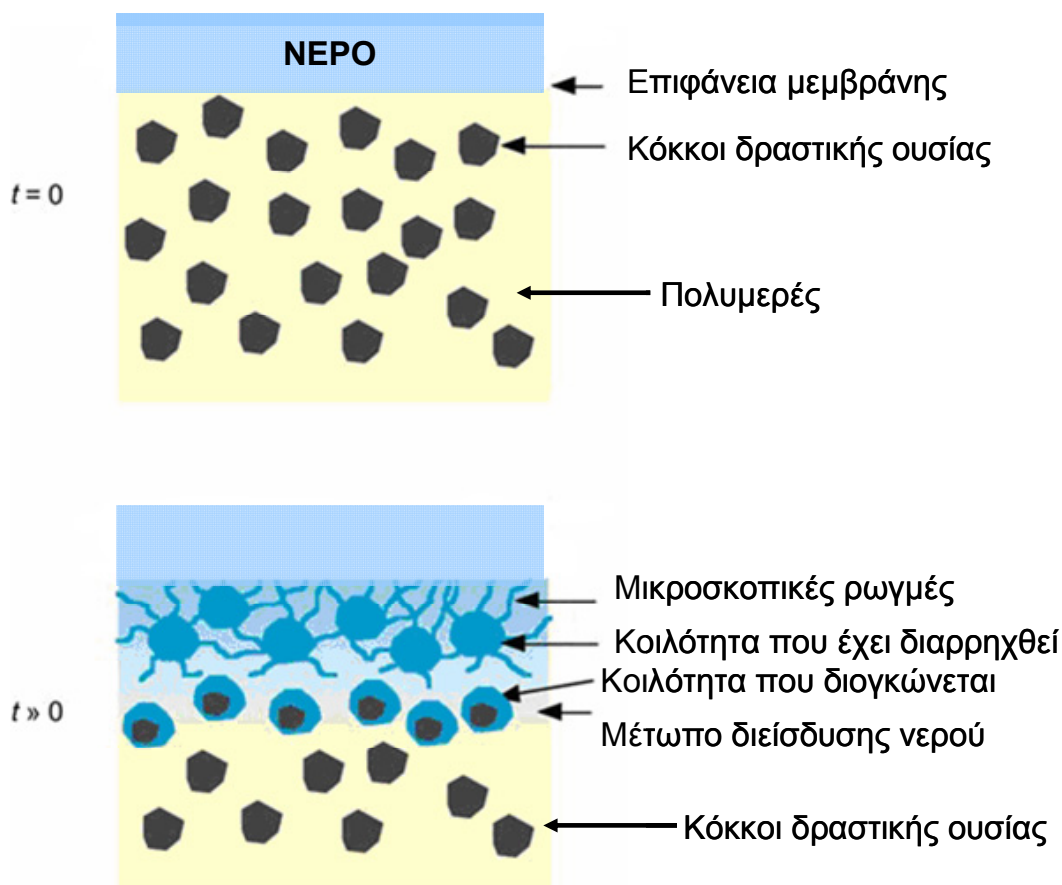
Η γραφική παράσταση της παραπάνω εξίσωσης δίνεται από το Σχήμα 2.9:



Σχήμα 2.9 Εξάρτηση του μέτρου διάτμησης G (και κατ' επέκταση και του μέτρου ελαστικότητας E) από το κλάσμα όγκου του νερού στις κοιλότητες του πολυμερούς.

Από το Σχήμα 2.9 παρατηρούμε ότι για μια συγκεκριμένη διαλυμένη ουσία (της οποίας η ωσμωτική πίεση χαρακτηρίζεται από σταθερές τιμές n , ϕ_2 και Φ) το κλάσμα όγκου του H_2O μέσα στις κοιλότητες της έγκλειστης ουσίας θα αυξάνεται όσο μειώνεται το μέτρο διάτμησης του περιβάλλοντος πολυμερούς.

Στην περίπτωση που η ενσωματωμένη ουσία έχει υψηλή ωσμωτική πίεση ή ακανόνιστο μη σφαιρικό σχήμα, η διείσδυση του νερού και η διόγκωση της κοιλότητας που περιέχει την ουσία μπορεί να οδηγήσει σε θραύση των πολυμερικών τοιχωμάτων, όπως στην περίπτωση των ανόργανων αλάτων σε PDMS^{19,20,21}. Η περίπτωση της προσθήκης στην πολυδιμεθυλοσιλοξάνη ανόργανων αλάτων με μεγάλη ωσμωτική πίεση (~30 MPa για το NaI ²⁰ και ~35 MPa για το $NaCl$ ²¹) έχει μελετηθεί εκτενώς από τους Schirrer et al²⁰, Amsden²² και Soulas et al²¹. Στο Σχήμα 2.10 παρίσταται σχηματικά η δημιουργία μικρορωγμών στο πολυμερές λόγω της μεγάλης ποσότητας ειροφούμενου νερού, γεγονός που εκμεταλλευόμαστε πολλές φορές για την αποδέσμευση του ενσωματωμένου φαρμάκου στο πολυμερές, η οποία γίνεται μέσω αυτών των μικρορωγμών^{19,22,23}.



Σχήμα 2.10 Σχηματική απεικόνιση μηχανισμού σχηματισμού ρωγμών κατά την εισχώρηση νερού σε υδρόφοβο πολυμερές με ενσωματωμένες ισχυρά ωσμωτικές ουσίες²³.

2.3.5 ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΣΥΝΘΕΤΩΝ ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ

Ως σύνθετα πολυμερικά συστήματα εννοούμε αυτά που περιλαμβάνουν δύο ή περισσότερα μη αλληλεπιδρώντα συστατικά τα οποία αποτελούν διακριτές φάσεις και η μία τουλάχιστον φάση είναι πολυμερές²⁴. Συνήθως σαν σύνθετα ή νανοσύνθετα πολυμερή ορίζονται εκείνα που συνίστανται από μια συνεχή πολυμερική φάση στην οποία έχουν διασπαρεί ανόργανα σωματίδια για ενίσχυση και βελτίωση των ιδιοτήτων του πολυμερούς, καθώς οι ιδιότητες του σύνθετου υλικού είναι συνδυασμός των ιδιοτήτων του καθενός συστατικού. Έτσι η παρουσία ενός προσθέτου στη συνεχή πολυμερική φάση μπορεί να βελτιώσει ή να υποβαθμίσει τις ιδιότητές της. Ορισμένες από τις ιδιότητες που επηρεάζονται είναι η θερμική και ηλεκτρική αγωγιμότητα, η διηλεκτρική σταθερά, το μέτρο ελαστικότητας, η διαπερατότητα κλπ. Για παράδειγμα το μέτρο ελαστικότητας των σύνθετων υλικών

είναι μια σημαντική παράμετρος αφού επηρεάζει τη συμπεριφορά του τελικού προϊόντος, υπεισέρχεται σε ένα πλήθος μεθόδων κατεργασίας και η γνώση του δίνει πληροφορίες για την κατασκευή συστημάτων με συγκεκριμένες ιδιότητες (ανάλογα με την εφαρμογή)²⁵. Στη βιβλιογραφία απαντώνται πειραματικές εργασίες όπου μελετάται η επίδραση ενός προσθέτου στο μέτρο ελαστικότητας του πολυμερούς ακόμη και σε συστήματα που προορίζονται για βιοϊατρικές εφαρμογές ή ελεγχόμενη αποδόσμευση²⁶⁻²⁹. Για τη θεωρητική μελέτη των συστημάτων, έχουν αναπτυχθεί διάφορα μοντέλα που περιγράφουν τις ιδιότητες του σύνθετου υλικού συναρτήσει της αναλογίας και των ιδιοτήτων των δυο καθαρών συστατικών του συνθέτου³⁰⁻³³. Τέτοιες ιδιότητες όπως προαναφέρθηκε είναι εκτός του μέτρου ελαστικότητας, η διαπερατότητα, η θερμική και ηλεκτρική αγωγιμότητα κ.α.³⁰.

Ας θεωρήσουμε ένα σύνθετο υλικό αποτελούμενο από δύο μη αλληλεπιδρώντα συστατικά A και B όπου η μία φάση (A) βρίσκεται σε μικροσκοπική συνήθως διάσταση και σε διασπορά μέσα σε μια συνεχή φάση (B). Η κάθε φάση χαρακτηρίζεται από τα μέτρα ελαστικότητας E_A και E_B αντίστοιχα και το σύνθετο υλικό χαρακτηρίζεται από ένα συνολικό μέτρο ελαστικότητας E . Οι σχετικές μαθηματικές εκφράσεις για την εξάρτηση του συνολικού μέτρου ελαστικότητας από το κλάσμα όγκου του συστατικού A (ν_A) υπολογίζουν την αδιάστατη μεταβλητή $\frac{E}{E_B}$

για διάφορες τιμές του $a = \frac{E_A}{E_B}$. Μια ευρέως χρησιμοποιούμενη θεωρητική

προσέγγιση είναι αυτή του Maxwell^{30,33} που ισχύει υπό τις εξής παραδοχές:

- Το συστατικό που βρίσκεται σε διασπορά (συστατικό A) αποτελείται από σφαιρικά σωματίδια.
- Οι αποστάσεις των σφαιρών είναι τέτοιες ώστε να διασφαλίζεται ότι η παρουσία της μιας δεν επηρεάζεται από την γειτονική παρουσία κάποιας άλλης.
- Το συστατικό A βρίσκεται σε μικρή σχετικά αναλογία στο συστατικό B.

Σύμφωνα με το πρότυπο του Maxwell^{30,33} το μέτρο ελαστικότητας του σύνθετου υλικού E , εξαρτάται από το a ($=E_A/E_B$) και το κλάσμα όγκου του συστατικού που βρίσκεται σε διασπορά, σύμφωνα με τη σχέση:

$$\frac{E}{E_B} = 1 + 3\nu_A \left(\frac{a+2}{a-1} - \nu_A \right)^{-1} \quad (2.18)$$

Εκτός από το μέτρο ελαστικότητας, η ίδια εξίσωση έχει εφαρμοστεί ευρέως για τη διαπερατότητα σύνθετων πολυμερικών δομών, δηλαδή μιγμάτων δύο πολυμερών με διακριτές τις δύο φάσεις^{30,34}. Ως αντιπροσωπευτικά παραδείγματα αναφέρουμε την εφαρμογή της για τη μελέτη της διαπερατότητας προπανίου σε μείγμα πολυδιμεθυλοσιλοξάνης και πολυαιθυλενοπροπυλενίου³⁵ και της διαπερατότητας οξυγόνου και αζώτου σε συμπολυμερές πολυσουλφόνης και πολυδιμεθυλοσιλοξάνης³⁶. Η Σχέση 2.18 θα χρησιμοποιηθεί εκτενώς στη θεωρητική επεξεργασία των αποτελεσμάτων αυτής της εργασίας τόσο για το μέτρο ελαστικότητας όσο και για τη διαπερατότητα των πολυμερικών μιγμάτων PDMS-PEG.

Άλλα πρότυπα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, εκτός από το μοντέλο του Maxwell, για τυχαίες κατανομές σφαιρικών σωματιδίων της διεσπαρμένης φάσης στη συνεχή, είναι αυτά των Bruggeman, Böttcher και Higuchi³⁰. Επίσης η γεωμετρία και ο προσανατολισμός της διεσπαρμένης φάσης παίζει σημαντικό ρόλο στις ιδιότητες του συνθέτου και έχουν διατυπωθεί διάφορα σχετικά θεωρητικά μοντέλα^{31,32,34}.

2.4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. <http://www.eng.buffalo.edu/Courses/ce435/Polysiloxanes/>
2. Ταραντίλη Π., “Σημειώσεις εργαστηριακών ασκήσεων: Επιστήμη και Τεχνολογία Πολυμερών ΙΙ”, εκδόσεις. Ε.Μ.Π., Αθήνα 2008
3. Stevens M. P. Polymer Chemistry, 2nd Ed. Oxford University Press, 1990.
4. Anderson J. M., Ziats N. P., Azeez A., Brunstedt M. R. Stack S., Bonfield T. L. Protein adsorption and macrophage activation on polydimethylsiloxane and silicone rubber. J. Biomat. Sci. Pol. Ed. 1995, 7, 159–169.
5. van Kooten T. G., Whitesides J. F., von Recum A. F. Influence of silicone (PDMS) surface texture on human skin fibroblast proliferation as determined by cell cycle analysis. J. Biomed. Mater. Res. 1998, 43, 1–14.
6. Bélanger M. C, Marois Y., Hemocompatibility, biocompatibility, inflammatory and *in vivo* studies of primary reference materials low-density polyethylene and polydimethylsiloxane: A review, Journal of Biomedical Materials Research, 2001, 58, 467– 477.
7. Lotters J. C., Olthuis W., Veltink P. H., Bergveld P. The mechanical properties of the rubber elastic polymer polydimethylsiloxane for sensor applications. J. Micromech. Microeng. 1997, 7, 145–147.
8. Van Krevelen, D.W., Properties of Polymers, ELSEVIER, 3rd Completely Revised Edition, 1990.
9. Tobolsky A. V. Mark H. F. Polymer Science and Materials, JOHN WILEY & SONS, 1971.
10. Tobolsky A. V. Mark H. F. Physical Chemistry of High Polymeric Systems, 2nd Edition 1950.
11. Flory P. J., Principles of Polymer Chemistry, Cornell University Press, 1953.
12. Flory P. J, Rehner J., The Journal of Chemical Physics Vol.1, No.11, 1943.
13. Thomas A.G. Muniandy K., Absorption and desorption of water in rubbers, Polymer, 1987, 28, 408–415.
14. Fedors R. F., Osmotic effects in water absorption by polymers, Polymer, 1980, 21, 207–212.
15. Bao Y. T., Samuel N. K. P., Pitt C. G., The prediction of drug solubilities in polymers, J. Polym. Sci., Part C: Polym. Lett. 1988, 26, 41–46.

16. Yeom C. K., Kim B. S., Lee J. M., Precise on-line measurements of permeation transients through dense polymeric membranes using a new permeation apparatus. *J. Membr. Sci.* 1999, 161, 55–66.
17. Harned H.S., Owens B.B. *The Physical Chemistry of Electrolyte Solutions*, Rheinhold, New York, 1958, Ch. 9.
18. Gent A.N., Lindley P.B., *Proc. R. Soc., London*, A249, 1958, pp. 195.
19. Di Colo G. Controlled drug release from implantable matrices based on hydrophobic polymers. *Biomaterials*, 1992, 13, 850–856.
20. Schirrer R., Thepin P., Torres P. Water absorption, swelling, rupture and salt release in salt-silicone rubber compounds. *J. Mater. Sci.* 1992, 27, 3424–3434.
21. Soulas D.N., Sanopoulou M., Papadokostaki K.G., Comparative Study of the Release Kinetics of Osmotically Active Solutes from Hydrophobic Elastomeric Matrices Combined with the Characterization of the Depleted Matrices. *J. Appl. Polym. Sci.* 2009, 113, 936–949.
22. Amsden B., A model for osmotic pressure driven release from cylindrical rubbery polymer matrices, 2003, 93, 249–258.
23. Chapanian R., Tse M. Y., Pang S. C., Amsden B. G., Osmotic Release of Bioactive VEGF from Biodegradable Elastomer Monoliths in the Same In Vivo as In Vitro, *J. Pharm. Sci.*, 2012, 101, 588–597.
24. Work W. J., Horie K., Hess M., Stepto R. F. T. DEFINITIONS OF TERMS RELATED TO POLYMER BLENDS, COMPOSITES, AND MULTIPHASE POLYMERIC MATERIALS, (IUPAC Recommendations 2004), *Pure Appl. Chem.*, 2004, 76, No. 11, pp. 1985–2007.
25. Meijer H. E. H., Govaert L. E., Mechanical performance of polymer systems: The relation between structure and properties, *Prog. Polym. Sci.*, 2005, 30, 915–938.
26. Snejdrova E., Zelenka J., Rahula M., Effect of sodium chloride on elasticity of silicone matrices, *Ceska a Slovenska Farmacie*, 2002, 51, 248–251.
27. Rutnakornpituk M., Ngamdee P., Surface and mechanical properties of microporous membranes of poly(ethylene glycol)–polydimethylsiloxane copolymer/chitosan, *Polymer*, 2006, 47, 7909 – 7917.
28. Miyazaki K., Nakatani H., Additive Effect of Poly(ethylene oxide) on Polypropylene/Fibrous Cellulose Composite: Effects of Additive Amount of

- Poly(ethylene oxide) on Young's Modulus and Morphology, *J. Appl. Polym. Sci.*, 2009, 114, 1656–1663.
29. Vasilakos S. P., Tarantili P. A., Mechanical Properties and Nanostructure Correlation of Condensation-Type Poly(dimethyl siloxane)/Layered Silicate Hybrids, *Journal of Applied Polymer Science*, 2012, 125, E548–E560.
30. Petropoulos J. H., A Comparative Study of Approaches Applied to the Permeability of Binary Composite Polymeric Materials, *J. Polym. Sci.* 1985, 23, 1309–1324.
31. Nielsen L.E., The Thermal and Electrical Conductivity of Two-Phase Systems, *Ind. Eng. Chem.* 1974, 13, 17–20.
32. Choudalakis G., Gotsis A. D., Permeability of polymer/clay nanocomposites: A review, *European Polymer Journal*, 2009, 45, 967 – 984.
33. Minelli M., Doghieri F., Papadokostaki K. G., Petropoulos J. H. A fundamental study of the extent of meaningful application of Maxwell's and Wiener's equations to the permeability of binary composite materials. Part I: A numerical computation approach. *Chemical Engineering Science*, 2013, 104, 630 – 367.
34. Robeson L. M., Polymer blends in membrane transport processes, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2010, 49, 11859–11865.
35. Barrie J.A., Munday K. Gas transport in heterogeneous polymer blends II. blends of polydimethylsiloxane and poly(ethylene-copropylene) elastomers, *J. Membrane Sci* 1983, 13, 197–204.
36. Robeson, L. M.; Noshay, A.; Matzner, M.; Merriam, C. N. Physical Property Characterization of Polysulfone/Poly(dimethyl siloxane) Block Copolymers. *Angew. Makromol. Chem.* 1973, 29/30, 47–62.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΠΟΛΥΣΙΛΟΞΑΝΩΝ

3.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Με όλα τα χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν παραπάνω, οι πολυ(διμεθυλοσιλοξάνες) έχουν ένα ευρύ πεδίο εφαρμογών, τόσο ιατρικές όσο και μη ιατρικές^{1,2}. Ορισμένες μη ιατρικές εφαρμογές είναι τα υψηλής απόδοσης ελαστομερή, μεμβράνες, ηλεκτρικοί μονωτές, απωθητικά νερού, αντιαφριστικά μέσα, εκμαγεία για αρχαιολογικά ευρήματα, συγκολλητικά και μονωτικά μέσα, ως μέσα αποδέσμευσης γεωργικών χημικών, στη βιομηχανία τροφίμων, στη βιομηχανία υφασμάτων (ίνες σιλικόνης που καθιστούσαν τα υφάσματα αδιάβροχα³), κ.α.

3.2 ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Στον τομέα της ιατρικής και της φαρμακευτικής οι πολυ(διμεθυλοσιλοξάνες) χρησιμοποιούνται ευρέως χάρη στη σταθερότητά τους και την αρκετά υψηλή χημική τους αδράνεια⁴. Επιπλέον πλεονεκτήματα που βοήθησαν στη διεύρυνση των εφαρμογών τους είναι η υψηλή διαπερατότητά τους σε οξυγόνο, οι καλές τους μηχανικές ιδιότητες, η οπτική διαύγεια, η μονωτική τους ικανότητα και η ευκολία στο χειρισμό. Για παράδειγμα, υγρές σιλικόνες προστίθενται ως συστατικό σε καλλυντικές κρέμες, καθώς δημιουργούν έναν προστατευτικό υμένα πάνω στο δέρμα, ενώ τα ελαστομερή πολυσιλοξάνια χρησιμοποιούνται για την κατασκευή λεπτών σωλήνων μεταφοράς αίματος, ορού κλπ., συσκευασιών φαρμάκων, θηλάστρων για βρέφη, καθετήρων, φακών επαφής, stent κλπ (Σχήμα 3.1). Ευρεία εφαρμογή, όμως, οι σιλικόνες βρήκαν κατά τις δεκαετίες του 1970 και 1980 ως βιοϋλικά για την κατασκευή εμφυτευμάτων στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως τμημάτων αγγείων, συμπληρωμάτων οστών στην ορθοπεδική, τμημάτων εντέρου, οπτικών και ακουστικών εμφυτευμάτων (Π.χ. υαλώδες σώμα του ματιού, οστάρια στο αυτί) κ.ά. Αξιοσημείωτη είναι η χρήση της σιλικόνης στην πλαστική χειρουργική^{5,6} καθώς και στην οδοντιατρική⁷.



(α)



(β)



(γ)



(δ)

Σχήμα 3.1 Παραδείγματα εφαρμογών των πολυδιμεθυλοσιλοζανών (α) Καθετήρες και (β) Φακοί επαφής (γ) Στεντ σιλικόνης (Tracheobronhial® Dumon™ Silicone Stent) (δ) Fluoro-4™ στεντ σιλικόνης.

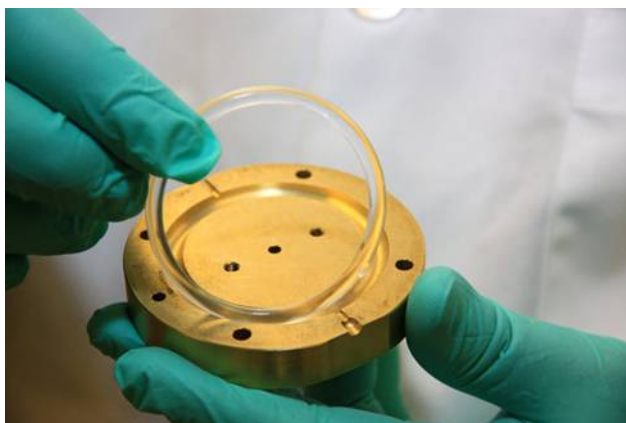
Επιπροσθέτως οι πολυδιμεθυλοσιλοζάνες (PDMS) χρησιμοποιούνται ευρέως στο σχεδιασμό συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης⁸. Η καταλληλότητα των PDMS ως μήτρες μεταφοράς φαρμάκων έχει καθιερωθεί εδώ και δεκαετίες, με την κατασκευή και εφαρμογή διαδερμικών επιθεμάτων και εμφυτευμάτων (Σχήμα 3.2) που περιέχουν στεροειδή^{9,10}. Αυτές οι διατάξεις με βάση την PDMS, σε μορφή κάψουλας, κυλίνδρου δοκιμάστηκαν σε ένα μεγάλο αριθμό γυναικών, και ήταν ικανές να αποδεσμεύουν στο σημείο της τοποθέτησής τους ορμόνες (στεροειδή) για 6 χρόνια, με διαφορετικούς ρυθμούς που οφείλονταν κυρίως στην δομή της συσκευής (Σχήμα 3.2β).



(α)



(β)



(γ)

Σχήμα 3.2 (α) Εμπορικά διαδερμικά επιθέματα (β) Εμπορική διάταξη με βάση την PDMS (Norplant, Jadelle) η οποία έχει χρησιμοποιηθεί για την παρατεταμένη αποδέσμευση ορμονών (γ) Εμπορικός ενδοκολπικός δακτύλιος με φάρμακο κατά του ιού HIV.

Διαπιστώθηκε επίσης ότι η διαπερατότητα των PDMS σε χαμηλού μοριακού βάρους λιπόφιλα στεροειδή καθορίζεται κατά κύριο λόγο από τη διαλυτότητα του φαρμάκου στο πολυμερές¹¹. Από τότε πολλές επιστημονικές ομάδες εστίασαν την έρευνά τους στα συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης με μήτρες PDMS επικεντρώνοντας το ενδιαφέρον τους στην εφαρμογή των συστημάτων αυτών σε ένα ευρύτερο φάσμα φαρμακευτικών ουσιών, όπως υδρόφιλα φάρμακα και πρωτεΐνες. Άλλα, μη στεροειδή, φάρμακα μικρού μοριακού βάρους και διαφορετικής πολικότητας βρέθηκαν επίσης να αποδεσμεύονται αποτελεσματικά μέσω διάχυσης από τις PDMS¹². Σε αυτά τα φάρμακα συγκαταλέγονται ημιπολικά, υδρόφιλα φάρμακα όπως η μετρονιδαζόλη^{13,14}.

3.3 ΥΔΡΟΦΙΛΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ PDMS

3.3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πολυδιμεθυλοσιλοξάνες όπως αναφέρθηκε αναλυτικά στο προηγούμενο κεφάλαιο παρουσιάζουν εξαιρετικές ιδιότητες που τις καθιστούν κατάλληλες σε πολλές βιοϊατρικές εφαρμογές. Ωστόσο, επειδή οι πολυσιλοξάνες είναι εν γένει εξαιρετικά υδρόφοβες, συνυπάρχουν και ισχυροί περιορισμοί στις ιατρικές εφαρμογές, δημιουργώντας προβλήματα σχηματισμού θρομβώσεων, προσρόφηση πρωτεϊνών, πιθανές βακτηριακές μολύνσεις. Συμπερασματικά, πολλές έρευνες έχουν διεξαχθεί σχετικά με την τροποποίηση των πολυδιμεθυλοσιλοξάνων με σκοπό τη μείωση της υδροφοβικότητας τους και την αύξηση της βιοσυμβατότητάς τους.

3.3.2 ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ

Γενικά μια αποτελεσματική μέθοδος τροποποίησης των πολυδιμεθυλοσιλοξάνων για βιοϊατρικές εφαρμογές είναι η επιφανειακή τροποποίηση η οποία επιτυγχάνεται με φυσικές και χημικές μεθόδους. Στις φυσικές μεθόδους συγκαταλέγονται η κατεργασία με πλάσμα ή λέιζερ^{15,16,17} ενώ στις χημικές μεθόδους συμπεριλαμβάνονται η τροποποίηση με πρόσδεση με ομοιοπολικούς δεσμούς κατάλληλων υδρόφιλων ενώσεων στην επιφάνεια των πολυδιμεθυλοσιλοξάνων (grafting)¹⁵ καθώς και η υπερϊώδης ακτινοβολία σε συνδυασμό με όζον^{18,19,20}. Οι παραπάνω μέθοδοι γενικά εμφανίζουν αύξηση της ικανότητας διαβροχής της επιφάνειας της πολυδιμεθυλοσιλοξάνης. Φυσικά ορισμένες φορές εμφανίζονται προβλήματα όπως α) τα επιφανειακά υδροξύλια εισχωρούν στο εσωτερικό της πολυδιμεθυλοσιλοξάνης με αποτέλεσμα να εμφανίζεται απώλεια της υδροφιλικότητας που επιτεύχθηκε β) παρουσιάζεται φυσική φθορά στην επιφάνεια της πολυδιμεθυλοσιλοξάνης όπως ρωγμές ή άλλες ατέλειες.

3.3.3 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗΝ ΚΥΡΙΑ ΜΑΖΑ

Εκτός από την τροποποίηση της επιφάνειας της πολυδιμεθυλοσιλοξάνης η οποία πραγματοποιείται με όλους τους τρόπους που αναφέρθηκαν και προορίζεται για κάποια συγκεκριμένη εφαρμογή, ένας άλλος τρόπος που ενδείκνυται για τη μείωση

της υδροφοβικότητας των πολυδιμεθυλοσιλοξανών είναι η τροποποίηση της κύριας μάζας του πολυμερούς (bulk modification). Η τροποποίηση αυτή μπορεί να πραγματοποιηθεί με τους εξής τρόπους:

α) Με ανάμιξη της πολυδιμεθυλοσιλοξάνης με κάποιο άλλο υδρόφιλο πολυμερές. Με αυτή τη φυσική μέθοδο συνδυάζονται οι ιδιότητες των δύο μεμονωμένων πολυμερών και προκύπτουν σύνθετα υλικά με εξαιρετική τεχνολογική και εμπορική σημασία. Σύνθετα υλικά που αποτελούνται από ελαστομερή σιλικόνης (πολυδιμεθυλοσιλοξάνη) και υδροπηκτές (hydrogels) συνδυάζουν τις καλές μηχανικές ιδιότητες και την ευκολία παρασκευής της πολυδιμεθυλοδιλοξάνης, με την υδοφιλικότητα και την υψηλή διαπερατότητα σε νερό των υδροπηκτών και οδηγούν σε ένα βιοϋλικό κατάλληλο για πολλές εφαρμογές. Ένα παράδειγμα αποτελεί η ανάμιξη της πολυδιμεθυλοσιλοξάνης (PDMS) με πολυ(2-Υδρόξυ-αιθυλακρυλικό μεθυλεστέρα) (PHEMA)²¹. Το υδρόφιλο PHEMA έχει εξαιρετική βιοσυμβατότητα αλλά κακές μηχανικές ιδιότητες. Τα σύνθετα αυτού με την PDMS συνδυάζουν τα πλεονεκτήματα του PHEMA με τις εξαιρετικές μηχανικές της PDMS. Οι Schulze Nahrup et al²² και οι Carelli et al²³ μελέτησαν την τροποποίηση μητρών πολυδιμεθυλοσιλοξάνης με ανάμιξη με πολυαιθυλενογλυκόλες. Η προσθήκη της υδρόφιλης πολυαιθυλενογλυκόλης στις μήτρες PDMS έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ροφητικής ικανότητας σε νερό και την εφαρμογή τους στη συνέχεια στην αποδέσμευση πρότυπων φαρμάκων.

β) Με χημική τροποποίηση των μητρών PDMS. Πιο συγκεκριμένα οι Ulman et al²⁴ και οι Zhou et al²⁵ μελέτησαν την τροποποίηση της PDMS προσδένοντας χημικά με ομοιοπολικούς δεσμούς αλυσίδες της υδρόφιλης πολυαιθυλενογλυκόλης. Στην περίπτωση που η πολυδιμεθυλοσιλοξάνη βουλκανίζεται με μηχανισμό συμπίκνωσης η υδρόφιλη τροποποίηση μπορεί να γίνει με τη δημιουργία αμφιφιλικών δικτύων (amphiphilic co-networks)²⁶. Τα αμφιφιλικά πολυμερικά δίκτυα που αποτελούνται από υδρόφιλες και υδρόφοβες αλυσίδες συνδεδεμένες με ομοιοπολικό δεσμό, αποτελούν μια καινούρια κατηγορία πολλά υποσχόμενων υλικών κατάλληλων για ένα ευρύ πεδίο εφαρμογών. Ένας ακόμα τρόπος χημικής τροποποίησης είναι ο σχηματισμός συμπολυμερών κατά συστάδες (block copolymers). Οι Clark et al²⁷ έχουν μελετήσει σύμπλοκα πολυδιμεθυλοσιλοξάνης/πολυστυρενίου και έχουν προτείνει αυτά τα υλικά για αντιθρομβωτικές θεραπείες. Επιπροσθέτως οι Grainger et al²⁸ συνέθεσαν το συμπολυμερές πολυδιμεθυλοσιλοξάνη/πολυαιθυλοεξείδιο/ηπαρίνη για να επιτύχουν καλύτερη συμβατότητα αίματος.

3.3.4 ΥΔΡΟΦΙΛΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Όπως αναφέρθηκε και στην παράγραφο 3.2 η PDMS είναι κατάλληλη και έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την αποδέσμευση λιπόφιλων φαρμάκων. Τα τελευταία όμως χρόνια η έρευνα εστιάζεται στη μελέτη της αποδέσμευσης από PDMS και υδρόφιλων μορίων μικρού ή μεγάλου μοριακού βάρους. Για την αποτελεσματική αποδέσμευση υδρόφιλων μορίων και ιδίως αυτών με μεγάλο μοριακό βάρος όπως οι πρωτεΐνες^{29,30} και αλβουμίνη³¹ απαιτείται η τροποποίηση του μηχανισμού αποδέσμευσης με την προσθήκη υδρόφιλων προσθέτων στην μήτρα PDMS. Ειδικότερα οι Kajihara et al²⁹ τροποποίησαν μήτρες σιλικόνης με γλυκίνη για την αποδέσμευση της πρωτεΐνης ιντερφερόνης. Οι Morrow et al³¹ τροποποίησαν μήτρες σιλικόνης συμπύκνωσης και κατάφεραν να πετύχουν παρατεταμένη αποδέσμευση αλβουμίνης μέσω ενός ενδοκολπικού δακτυλίου. Η μέθοδος της προσθήκης υδρόφιλων προσθέτων στη μήτρα PDMS έχει επίσης εφαρμοστεί και σε συστήματα αποδέσμευσης φαρμάκων μικρότερου μοριακού βάρους των οποίων οι διαλυτότητες ποικίλουν όπως π.χ για την υδρόφοβη ιβερμεκτίνη³² μέχρι την υδρόφιλη νικοτίνη³³.

Γενικά τα υδρόφιλα πρόσθετα, όπως τα σάκχαρα^{29,31,34} και οι πολυαιθυλενογλυκόλες^{23,32,33,35,36}, που είναι βιοσυμβατά, συμβάλλουν στην εισρόφηση νερού από τις μήτρες PDMS και διευκολύνουν την αποδέσμευση των φαρμάκων μέσω των κοιλοτήτων νερού που δημιουργούνται στην υδρόφοβη μήτρα. Οι Maeda et al³⁴ τροποποίησαν μήτρες σιλικόνης με σάκχαρα και μελέτησαν την αποδέσμευση των υδρόφοβων δραστικών ουσιών ινδομεθακίνη και κετοπροφαίνη καθώς και της πιο ευδιάλυτης αντιπυρίνης και συσχέτισαν την αποδέσμευση αυτών από τις μήτρες σιλικόνης με τη διαλυτότητά τους και την διαπερατότητά τους στις πολυμερικές μήτρες. Οι Carelli et al²³ χρησιμοποίησαν μείγμα PDMS προσθήκης με δικτυωμένη πολυαιθυλενογλυκόλη μοριακού βάρους 8000. Τα φάρμακα τα ενσωμάτωσαν στην πολυαιθυλενογλυκόλη και μελέτησαν την αποδέσμευση της υδοχλωρικής παπαβερίνης και του σαλικυλαμιδίου από τη σύνθετη μήτρα. Διαπίστωσαν πως η αποδέσμευση των δραστικών ουσιών σχετίζεται με το μέγεθος των κόκκων της πολυαιθυλενογλυκόλης, το ποσοστό ενσωμάτωσης αυτής στις πολυμερικές μήτρες και τη διασπορά τους σε αυτές. Οι Maeda et al³² κατασκεύασαν κυλινδρική μήτρα με βάση τη σιλικόνη και ενσωμάτωσαν σε αυτή την υδρόφοβη ιβερμεκτίνη. Μετά την

τροποποίηση της μήτρας με πολυαιθυλενογλυκόλη μοριακού βάρους 4000 κατέληξαν σε επιτάχυνση της αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας από τη μήτρα. Οι Brook et al³³ τροποποίησαν μήτρες PDMS συμπύκνωσης με πολυαιθυλενογλυκόλες μοριακού βάρους 1000 για να δημιουργηθούν υδρόφιλες περιοχές μέσα στην πολυμερική μήτρα μέσω των οποίων πραγματοποιείται η αποδέσμευση της υδρόφιλης νικοτίνης. Η παρουσία της πολυαιθυλενογλυκόλης οδήγησε σε υψηλότερο ρυθμό αποδέσμευσης της νικοτίνης. Ωστόσο, σε όλες τις περιπτώσεις υπήρχε ένα μεγάλο ποσοστό ραγδαίας αρχικής έκλυσης της νικοτίνης, το οποίο μειώθηκε με την προσθήκη λινολεϊκού οξέος, και η βελτίωση αποδόθηκε στην καλύτερη διασπορά της PEG και της νικοτίνης στις μήτρες. Οι Gao et al³⁵ τροποποίησαν PDMS συμπύκνωσης (latex) με την προσθήκη πολυαιθυλενογλυκόλης μοριακού βάρους 4000 και ως πρότυπο φάρμακο χρησιμοποίησαν την υδροχλωροθειαζίνη. Μελέτησαν την αποδέσμευση από δισκία φαρμάκου τα οποία είχαν επικαλύψει με το πολυμερές (PDMS-PEG) θεωρώντας ότι η PEG λειτουργεί ως μέσο δημιουργίας καναλιών. Διαπίστωσαν ότι για ποσοστό PEG από 10–25% στην επικάλυψη επιτυγχάνεται σταθερός ρυθμός αποδέσμευσης (ποσοστό αποδέσμευσης γραμμικό ως προς το χρόνο), ενώ για μεγαλύτερα ποσοστά (50%) “χαλάει” αυτή η σταθερότητα του ρυθμού. Οι Ratner et al³⁶ τροποποίησαν μήτρες σιλικόνης με πολυαιθυλενογλυκόλη (μέχρι ποσοστό 20% w/w) με σκοπό την κατασκευή εμφυτευμάτων για την ελεγχόμενη αποδέσμευση βιοδραστικών φαρμάκων στον οργανισμό. Μελέτησαν την αποδέσμευση της λιπόφιλης πακλιταξόλης και ενός υδρόφιλου αντιαλλεργικού φαρμάκου (tranilast). Με την προσθήκη της PEG κατάφεραν να μειώσουν το φαινόμενο της αρχικής ραγδαίας έκλυσης. Στην περίπτωση του υδρόφιλου φαρμάκου διαπίστωσαν αύξηση του ρυθμού αποδέσμευσης στα αρχικά στάδια στις τροποποιημένες με PEG μήτρες σιλικόνης. Τέλος, οι Soulas et al^{37,38} τροποποίησαν πολυδιμεθυλοσιλοξάνη προσθήκης και συμπύκνωσης με PEG μοριακού βάρους 400 είτε με φυσική τροποποίηση (απλή ανάμειξη της PEG με την PDMS) είτε με χημική πρόσδεση της PEG και σε ποσοστά 2–6%. Διαπιστώθηκε ότι με μεγαλύτερα ποσοστά PEG δεν ήταν δυνατή η κατασκευή πολυμερικών μητρών με παραδεκτές μηχανικές ιδιότητες, ενώ η αποδέσμευση της ενσωματωμένης θεοφυλλίνης μπορούσε να ελεγχθεί μόνο στην περίπτωση της PDMS προσθήκης που είχε υποστεί φυσική τροποποίηση.

Πρόσθετα με ήπια οσμωτική δράση, αν βρίσκονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις αυξάνουν το ρυθμό αποδέσμευσης μέχρι ένα βαθμό, καθώς οι διογκωμένες περιοχές είναι απομονωμένες, αλλά σε μεγάλες συγκεντρώσεις μπορούν δυνητικά να

δημιουργήσουν ένα συνεχές δίκτυο νερού (κανάλια) και έτσι ο ρυθμός της αποδέσμευσης επιταχύνεται σημαντικά. Η επιτάχυνση στο ρυθμό αποδέσμευσης γίνεται ακόμα πιο έντονη όταν το πρόσθετο εμφανίζει υψηλή ωσμωτική πίεση (ανόργανα άλατα σε μορφή κόκκων). Σε αυτή την περίπτωση εξαιτίας της αυξημένης ποσότητας νερού που ροφάται από τη μήτρα σχηματίζονται μικροσκοπικές ρωγμές οι οποίες δημιουργούν συνεχές δίκτυο μέσω του οποίου αποδεσμεύονται τα φάρμακα^{39,40}. Συγκεκριμένα, οι Carelli et al³⁹ ενσωμάτωσαν σε μήτρες PDMS συμπίκνωσης το ευδιάλυτο ανόργανο άλας NaCl και διαπίστωσαν ότι η αποδέσμευση της αλβουμίνης γίνεται μέσω ρωγμών που σχηματίζονται στα τοιχώματα του πολυμερούς. Οι Soulas et al⁴⁰ μελέτησαν την επίδραση διαφόρων ανόργανων αλάτων (NaCl, CsCl και CsNO₃) στην αποδέσμευση της υδρόφιλης προξυφυλλίνης από μήτρες PDMS προσθήκης. Οι μηχανισμοί αυτοί μπορούν επίσης να προκληθούν στην περίπτωση που το ίδιο το φάρμακο παρουσιάζει έντονη ωσμωτική δράση ή/και βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις^{41,42}. Οι Maeda et al⁴¹ διαπίστωσαν πως όταν ενσωμάτωσαν μεγάλες ποσότητες της ευδιάλυτης γκανσικλοβίρης σε μήτρες σιλικόνης (πάνω από 30% w/w) η αποδέσμευσή της επιταχύνεται. Στον ίδιο μηχανισμό κατέληξαν και οι Soulas et al⁴² όταν ενσωμάτωσαν μεγάλες ποσότητες προξυφυλλίνης (22 % v/v) σε μήτρες PDMS.

3.4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. <http://www.eng.buffalo.edu/Courses/ce435/Polysiloxanes/>
2. http://www.dowcorning.com/content/moldmaking/default.asp?wt.svl=OurExpertise_EN
3. Vilcnik A., Jerman I., Vuk A. S., Kozelj M., Orel B., Tomsic B., Simoncic B., Kovac J., Structural Properties and Antibacterial Effects of Hydrophobic and Oleophobic Sol-Gel Coatings for Cotton Fabrics, *Langmuir* 2009, 25, 5869–5880.
4. Hron P. Hydrophilisation of silicone rubber for medical applications, 2003, *Polym. Int.* 52. 1531–1539.
5. Teuber S. S., Yoshida S. H., Gershwin M. E., Immunopathologic effects of silicone breast implants, *West J Med.* 1995 May; 162, 418–425.
6. <http://www.silicones.eu/applications>
7. Viale-Bouroncle S., Vollner F., Mohl C., Kopper K., Brockhoff G., Reichert T. E., Schmalz G., Morszeck C. Soft matrix supports osteogenic differentiation of human dental follicle cells, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, 410, 587–592.
8. Mashak A., Rahimi A. Silicone Polymers in Controlled Drug Delivery Systems: A Review. *Iranian Polymer Journal* 2009, 18, 279-295.
9. Robertson D. N., Sivin I., Nash H. A., Braun J., Dinh J., Release rates of Levonorgestrel from Silastic Capsules, Homogeneous rods and covered rods in Humans, *Contraception*, 1983, 27, 483 – 495.
10. Nash H. A., Robertson D. N., Moo Young A. J., Atkinson L. E., Steroid release from Silastic Capsules and Rods, *Contraception*, 1978, 18, 367 – 394.
11. Roseman, T.J., Release of steroids from a silicone rubber. *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61, 46–50.
12. Snorraddottir B. S., Gudnason P. I., Scheving R., Thorsteinsson F., Masson M. Release of anti-inflammatory drugs from a silicone elastomer matrix system. *Pharmazie* 2009, 64, 19–25.
13. Malcolm, K., Woolfson, D., Russell, J., Tallon, P., McAuley, L., Craig, D., Influence of silicone elastomer solubility and diffusivity on the in vitro release of drugs from intravaginal rings. 2003a *J. Control. Release* 90, 217–225.

14. Vasilakos, S.P., Tarantili, P.A., 2012. In vitro drug release studies from organoclay/poly(dimethyl siloxane) nanocomposite matrices. *J. Biomed. Mater. Res. Part B* 100B, 1899–1910.
15. Abbasi F., Mirzadeh H., Katbab A-A., Modification of polysiloxane polymers for biomedical application: a review, *Polym Int*, 2001, 50, 1279 – 1287.
16. Tan, H. M. L., Localized Plasma Treatment of Poly(dimethylsiloxane) Surfaces and its Application to Controlled Cell Cultivation, *J. Photopolym. Sci. Tech.* 2006, 19, 245 – 250.
17. Bhattacharya, S., Datta A., Berg J. M., Gangopadhyay S., Studies on surface wettability of poly(dimethyl) siloxane (PDMS) and glass under oxygen-plasma treatment and correlation with bond strength, *J. Microelectromech. Syst.* 2005, 14, 590 – 597.
18. Zhang X., Lin G., Kumar S. R., Mark J. E., Hydrogels prepared from polysiloxane chains by end linking them with trifunctional silanes containing hydrophilic groups, *Polymer*, 2009, 50, 5414 – 5421.
19. Efimenko K. Wallace W. E., Genzer J., Surface modification of Sylgard-184 poly(dimethyl siloxane) networks by ultraviolet and ultraviolet/ozone treatment, *Polymer*, 2002, 254, Issue 2, 306 – 315.
20. Gongjuab B., Yunxuan W., Xingzhou H., Surface modification of polyolefine by UV light/ozone treatment, *J. Appl. Polym. Sci.* 1996, 60, 2397 – 2402.
21. Abbasi F., Mirzadeh H., Katbab A. A., Comparison of Viscoelastic Properties of Polydimethylsiloxane/Poly(2-Hydroxyethyl Methacrylate) IPNs with Their Physical Blends, *J. Appl. Pol. Sci.*, 2002, 86, 3480–3485.
22. Schulze Nahrup J., Gao Z. M., Mark J. E., Saki A., Poly(dimethylsiloxane) coatings for controlled drug release – polymer modifications, *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 270, 199–208.
23. Carelli V., Di Colo G., Nannipieri E., Serafini M. F., Evaluation of a silicone based matrix containing a crosslinked polyethylene glycol as a controlled drug delivery system for potential oral application, *J Control Rel*, 1995, 33, 153 – 162.
24. Ulman K. L., Larson K. R., Chi-Long L., Drug permeability of modified silicone polymers II. Silicone– organic graft copolymers, *J Control Rel* 1989, 10, 261 – 272.

25. Zhou J., Yan H., Ren K., Dai W., Wu H., Convenient Method for Modifying Poly(dimethylsiloxane) with Poly(ethylene glycol) in Microfluidics, *Anal. Chem.* 2009, 81, 6627–6632.
26. Lin G., Zhang X., Kumar S. R., Mark J. E., Improved Hydrophilicity from Poly(ethyleneglycol) in Amphiphilic Co-networks with Poly(dimethylsiloxane), *Silicon*, 2009, 1, 173 – 181.
27. Clark D. T., Peeling J., O'Maley J. M., Application of ESCA to Polymer Chemistry. VIII. Surface Structures of AB Block Copolymers of Polydimethylsiloxane and Polystyrene, *J. Pol. Sci. Pol. Chem. Ed.*, 1976, 14, 543 – 551.
28. Graigner D. W., Knutson K., Kim S. W., Feijen J., Poly(dimethylsiloxane)-poly(ethylene oxide)-heparin block copolymers. I. Synthesis and characterization, *J. Biom. Mat. Res.*, 1988, 22, 231–249.
29. Kajihara M., Sugie T., Mizuno M., Tamura N., Sano A., Fujioka K., Kashiwazaki Y., Yamaoka T., Sugawara S., Urabe Y., Development of new drug delivery system for protein drugs using silicone (I), *J. Control. Rel.* 2000, 66, 49–61.
30. Kajihara M., Sugie T., Maeda H., Sano A., Fujioka K., Urabe Y., Tanihara M., Imanishi Y., Novel Drug Delivery Device Using Silicone: Controlled Release of Insoluble Drugs or Two Kinds of Water-Soluble Drugs, *Chem. Pharm. Bull.* 2003, 51, 15–19.
31. Morrow R., Woolfson A. D., Donnely L., Curran R., Andrews G., Katinger D., Malcolm R. K., Sustained release of proteins from a modified vaginal ring device, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 77, 2011. 3–10.
32. Maeda H., Brandon M., Sano A., Design of controlled-release formulation for ivermectin using silicone, *Int. J. Pharm.* 2003, 261, 9–19.
33. Brook M. A., Holloway A. C., Ng K. K., Hrynyka M., Moore C., Lall R., Using a drug to structure its release matrix and release profile, *Int. J. Pharm.* 2008, 358, 121–127.
34. Maeda H., Ohashi E., Sano A., Kawasaki H., Kurosaki Y., Investigation of the release behavior of a covered-rod-type formulation using silicone, *J. Control. Rel.*, 2003, 90, 59–70.

35. Gao Z., Sculze Nahrup J., Mark J. E., Sakr A., Poly(Dimethylsiloxane) Coatings for Controlled Drug Release. III. Drug Release Profiles and Swelling Properties of the Free-Standing Films. *J. Appl. Polym. Sci.* 2005, 96, 494–501.
36. Ratner, B., Kwok, C., Walline, K., Johnston, E., Miller, R.J., Silicone blends and composites for drug delivery (Genzyme Corporation, USA). US Pat No US 2006/0204537 A1, Sept 2006.
37. Soulas D.N., Papadokostaki K.G., Sanopoulou M., Silicone rubber films modified by ethylenoxy moieties: characterization and drug delivery properties, *J. Applied Polym. Sci.* 2013, 129, 874-883.
38. Soulas D.N., Sanopoulou M., Papadokostaki K.G., Hydrophilic modification of silicone elastomer films: thermal, mechanical and theophylline permeability properties, *Mater. Sci. Engin. C: Appl. Biomat.* 2013, 33, 2122-2230.
39. Carelli V., Di Colo G., Guerrini C., Nannipieri E., Drug release from silicone elastomer through controlled polymer cracking: an extension to macromolecular drugs, *Int. J. Pharm.* 1989, 50, 181–188.
40. Soulas, D.N., Papadokostaki, K.G., Regulation of proxyphylline's release from silicone rubber matrices by the use of osmotically active excipients and a multi-layer system. *Int. J. Pharm.* 2011, 408, 120–129.
41. Maeda, M., Moriuchi, S., Sano, A., Yoshimine, T., New drug delivery system for water-soluble drugs using silicone and its usefulness for local treatment: application of GCV-silicone to GCV/HSV-tk gene therapy for brain tumor. *J. Control. Rel.* 2002, 84, 15–25.
42. Soulas, D.N., Papadokostaki, K.G., Experimental investigation of the release mechanism of proxyphylline from silicone rubber matrices. *J. Appl. Polym. Sci.* 2011, 120, 821–830.

Β. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

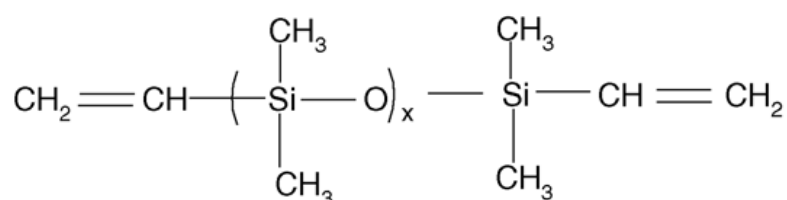
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

4.1 ΥΛΙΚΑ

4.1.1 ΠΟΛΥΔΙΜΕΘΥΛΟΣΙΛΟΞΑΝΗ

Το χρησιμοποιούμενο πολυμερές είναι η PDMS (Momentive RTV 615-High Strength Silicone Rubber, USA). Η εμπορική αυτή PDMS αποτελείται από δύο προπολυμερή, το προπολυμερές RTV-A που περιέχει βινυλομάδες και το προπολυμερές RTV-B που είναι το μέσο διασταύρωσης και περιέχει σιλάνια. Η ανάμιξη των δύο αυτών προπολυμερών οδηγεί στο σχηματισμό του δικτυωμένου πολυμερούς σε θερμοκρασία δωματίου (RTV: Room Temperature Vulcanization). Σύμφωνα με τον κατασκευαστή, η βέλτιστη αναλογία ανάμιξης είναι 10:1¹. Η δικτύωση πραγματοποιείται με μηχανισμό προσθήκης. Συνήθως οι αντιδράσεις προσθήκης καταλύονται από λευκόχρυσο Pt^{2,3} (παράγραφος 2.2). Ορισμένες ιδιότητες του πολυμερούς φαίνονται στον Πίνακα 4.1.



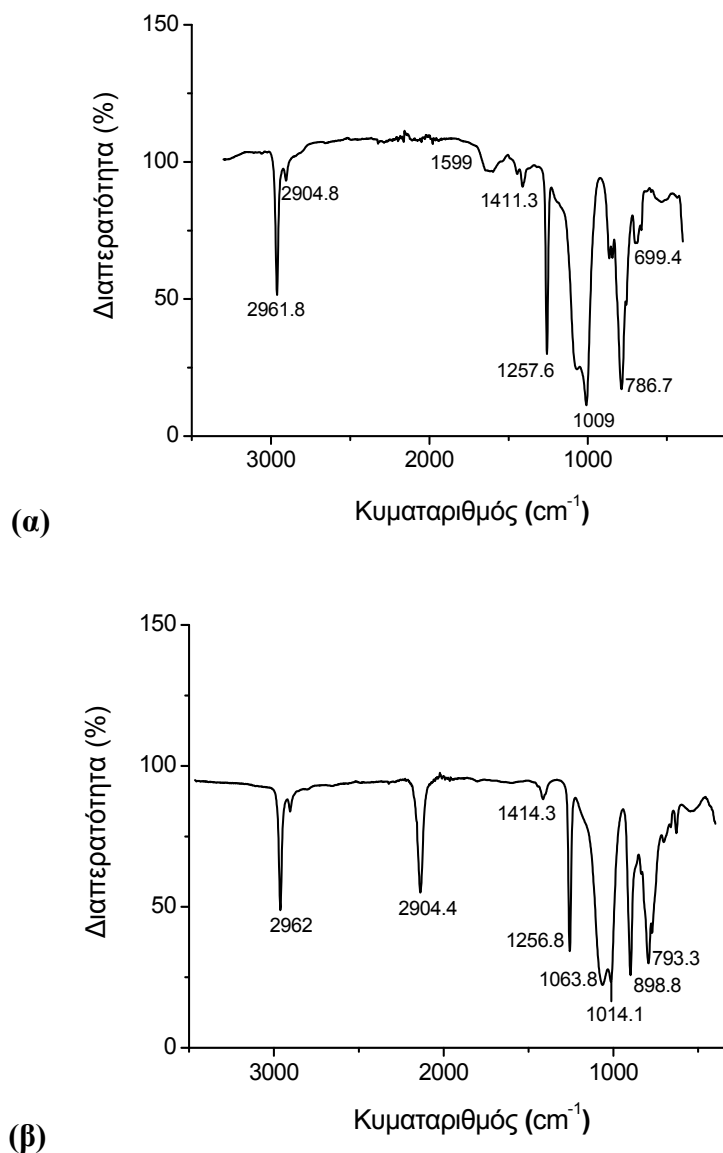
Σχήμα 4.1 Πολυδιμεθυλοσιλοξάνη προσθήκης

Πίνακας 4.1 Ιδιότητες του μίγματος RTV 615-A και RTV-B πριν τη δικτύωση¹

RTV 615	
Χρώμα	Άχρωμο, Διαφανές
Ιξώδες (centipoise)	4000
Πυκνότητα (g/cm ³)	1.02
Μέγιστος χρόνος εργασίας στους 25°C	4 hr

Η κατανομή μοριακών βαρών των προπολυμερών RTV-A και RTV-B έχει προσδιοριστεί με χρωματογραφία αποκλεισμού μεγεθών (GPC)². Έχει βρεθεί πως και για τα δύο προπολυμερή η καμπύλη κατανομής μοριακών βαρών παρουσιάζει δύο κορυφές με μέγιστο στα 4000 και 67000 g/mol για το προπολυμερές RTV-A και 1500 και 60000 g/mol για το προπολυμερές RTV-B (μέσο διασταύρωσης).

Η δομή των δύο συστατικών RTV-A και RTV-B του πολυμερούς προσδιορίστηκε με φασματοσκοπία FTIR και επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη των χαρακτηριστικών ομάδων. Τα φάσματα FTIR ελήφθησαν με φασματοφωτόμετρο Nicolet Magna Spectrometer 550 με ανάλυση 4 cm⁻¹. Τα φάσματα που προκύπτουν για τα συστατικά RTV-A και RTV-B φαίνονται παρακάτω:



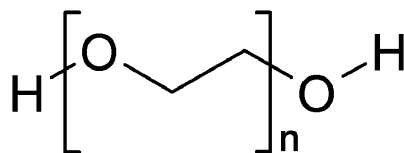
Σχήμα 4.2 (α) FTIR του συστατικού RTV-A (β) FTIR του συστατικού RTV-B

Και στα δύο φάσματα FTIR των συστατικών RTV-A και RTV-B παρατηρούμε την ύπαρξη των χαρακτηριστικών κορυφών των ομάδων $-\text{CH}_3$ στη συχνότητα 2962 cm^{-1} , η ομάδα $\text{Si}(\text{CH}_3)$ εμφανίζεται στη συχνότητα 1258 cm^{-1} και η ομάδα $\text{CH}=\text{CH}_2$ στη συχνότητα 1410 cm^{-1} . Η ομάδα $-\text{SiH}$ εμφανίζεται στη συχνότητα 2904 cm^{-1} μόνο στο φάσμα του συστατικού RTV-B².

Από τα παραπάνω προκύπτει η ύπαρξη βινυλικών ομάδων και στα δύο μέρη και η ύπαρξη ομάδων υδριδίου $-\text{SiH}$ μόνο στο συστατικό RTV-B. Έτσι καταλήγουμε στο συμπέρασμα που αναφέρθηκε και παραπάνω πως η αντίδραση της δικτύωσης πραγματοποιείται με μηχανισμό προσθήκης υδριδίου $-\text{SiH}$ σε $-\text{SiCH}=\text{CH}_2$ παρουσία καταλύτη λευκόχρυσου (Pt).

4.1.2 ΠΟΛΥΑΙΘΥΛΕΝΟΓΛΥΚΟΛΗ (POLYETHYLENE GLYCOL, PEG)

Ως υδρόφιλο πρόσθετο στις μήτρες PDMS χρησιμοποιήθηκε η πολυαιθυλενογλυκόλη (polyethelene glycol, PEG) (Merck, Germany) μοριακού βάρους $M_w=3000\text{ g/mol}$. Η πολυαιθυλενογλυκόλη ανήκει στην κατηγορία των πολυμερών αιθέρων και είναι λευκή, στερεή ουσία υπό μορφή νιφάδων. Οι πολυαιθυλενογλυκόλες είναι υδρόφιλα γραμμικά πολυμερή με χημικό τύπο $\text{H}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ και μοριακό τύπο που φαίνεται στο σχήμα 4.3. Η διαλυτότητα της PEG3000 στο νερό είναι 550 g/l (20°C) και η πυκνότητά της είναι 1.21 g/cm^3 (20°C). Το σημείο τήξης της PEG-3000 κυμαίνεται από $55 - 59^\circ\text{C}$. Η ωσμωτική πίεση του κορεσμένου διαλύματος της PEG σύμφωνα με μια προσεγγιστική σχέση του Money⁴ είναι της τάξεως των $\sim 9\text{ MPa}$.



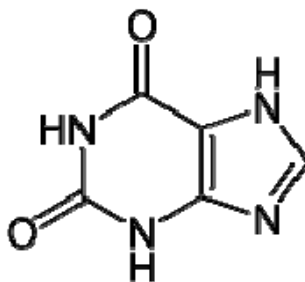
Σχήμα 4.3 Μοριακός τύπος πολυαιθυλενογλυκόλης

Η μορφή στην οποία βρίσκεται η PEG3000 (νιφάδες) δεν βοηθάει στην παρασκευή μιγμάτων PDMS-PEG με καλή διασπορά. Γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιήθηκε διχλωρομεθάνιο (CH_2Cl_2) που είναι ένας καλός διαλύτης της PEG.

Έτσι η PEG διαλύεται και στη συνέχεια αυτό το διάλυμα αναμιγνύεται με το μίγμα των προπολυμερών.

4.1.3 ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

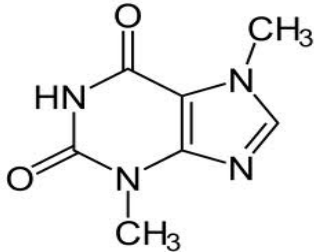
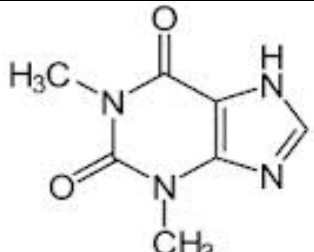
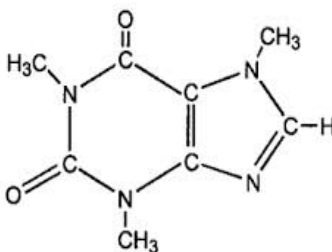
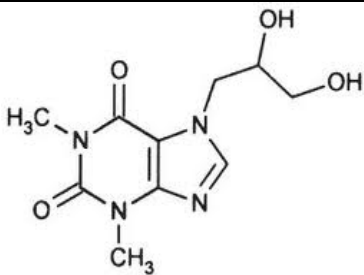
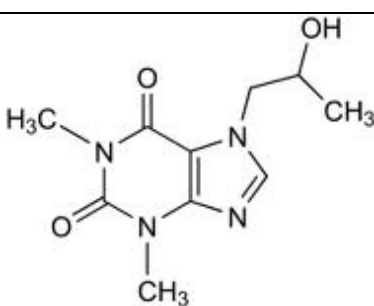
Ως δραστικές ουσίες χρησιμοποιήθηκαν 5 παράγωγα της ξανθίνης. Ο μοριακός τύπος της ξανθίνης είναι:



Σχήμα 4.4 Μοριακός τύπος ξανθίνης (2,6-Dihydroxypurine)

Ειδικότερα οι δραστικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν είναι η θεοβρωμίνη, η θεοφυλλίνη, η καφεΐνη, η διφυλλίνη και η προξυφυλλίνη. Οι θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη είναι μεθυλιωμένα παράγωγα της ξανθίνης και χρησιμοποιούνται στην ιατρική καθώς έχουν βρογχοδιασταλτική δράση. Ειδικότερα η θεοφυλλίνη που απομονώθηκε αρχικά σε εκχυλίσματα από φύλλα τσαγιού παρουσιάζει διουρητικές, μυοχαλαρωτικές και βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες. Η θεοβρωμίνη προκύπτει από τους καρπούς του κακάο και χρησιμοποιείται επίσης ως βρογχοδιασταλτικό και αγγειοδιασταλτικό. Έχει μικρότερη διουρητική δράση σε σχέση με τη θεοφυλλίνη. Τέλος η καφεΐνη χρησιμοποιείται ευρέως ως διεγερτικό του νευρικού συστήματος, αυξάνοντας την εγρήγορση. Η διφυλλίνη και η προξυφυλλίνη είναι παράγωγα της θεοφυλλίνης με υδροξυλικές ομάδες. Έχουν την ίδια δράση με τη θεοφυλλίνη και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος, της καρδιακής δύσπνοιας και της βρογχίτιδας. Όλες οι παραπάνω δραστικές ουσίες είναι λευκές, στερεές ουσίες, παρόμοιου μεγέθους (παρόμοια μοριακά βάρη), είναι ημιπολικές και παρουσιάζουν διαφορές στη διαλυτότητά τους στο νερό. Οι χημικοί τύποι και τα μοριακά βάρη των ουσιών αυτών παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4.2).

Πίνακας 4.2 Ονομασία και χημικοί τύποι δραστικών ουσιών που χρησιμοποιήθηκαν.

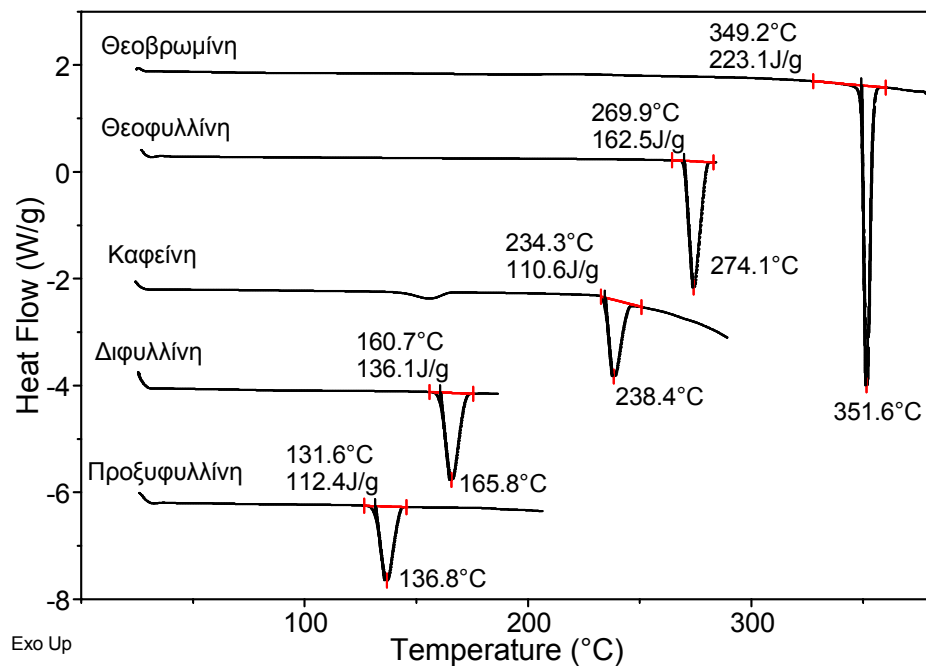
<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Ονομασία (IUPAC)</i>	<i>Συντακτικός τύπος</i>	<i>Μοριακός τύπος</i>	<i>Μοριακό βάρος (MB) g/mol</i>
Θεοβρωμίνη (TBR)	3,7-dimethyl- xanthine		$C_7H_8N_4O_2$	180.16
Θεοφυλλίνη (TPL)	1,3-dimethyl- xanthine		$C_7H_8N_4O_2$	180.16
Καφεΐνη (CAF)	1,3,7-trimethyl- xanthine		$C_8H_{10}N_4O_2$	194.19
Διφυλλίνη (DIF)	7-(2,3- dihydroxypropyl)- theophylline		$C_{10}H_{14}N_4O_4$	254.24
Προξυφυλλίνη (PROX)	7-(2- Hydroxypropyl)- theophylline		$C_{10}H_{14}N_4O_3$	238.24

Η διαλυτότητα στο νερό (25°C και 37°C), η πυκνότητα, η θερμοκρασία τήξης και ο λογάριθμος του συντελεστή κατανομής (οκτανόλη/νερό), $\log K_{o/w}$, των φαρμάκων παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.3.

Πίνακας 4.3 Ιδιότητες των δραστικών ουσιών

Δραστική ουσία	Πυκνότητα (g/cm ³)	Διαλυτότητα (mg/ml) 25° C	Διαλυτότητα (mg/ml) 37° C	Θερμοκρασία τήξης (°C)	$\log K_{o/w}$ (οκτανόλη/νερό)
Θεοβρωμίνη	1.61	0.50 ⁵	0.72 ⁵	351.6	-0.67 ⁸
Θεοφυλλίνη	1.47	8.3 ^{5,6,7}	11.81 ^{5,10}	274.1	-0.05 ⁸
Καφεΐνη	1.23	22 ⁵ , 25 ⁷	37.47 ⁵	238.4	0.26 ⁸
Διφυλλίνη	1.42	184	212 ¹⁰	165.8	-1.8 ¹²
Προξυφυλλίνη	1.46	601 ¹¹	1000 ¹³	136.8	-0.8 ¹²

Η θερμοκρασία τήξης, T_m , των καθαρών φαρμάκων που αναφέρεται στον Πίνακα 4.3 προσδιορίστηκε με τη βοήθεια διαφορικού θερμιδομέτρου σάρωσης MDSC με ρυθμό θέρμανσης 5°C/min. Τα αντίστοιχα θερμογραφήματα παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.5 και οι τιμές T_m και ενθαλπίες τήξεως που προέκυψαν συμπίπτουν με αντίστοιχες τιμές της βιβλιογραφίας¹⁴. Επίσης σημειώνεται ότι στη βιβλιογραφία υπάρχει σχετική διασπορά τιμών όσον αφορά τον συντελεστή κατανομής των δραστικών ουσιών σε οκτανόλη-νερό^{6,8,15}.



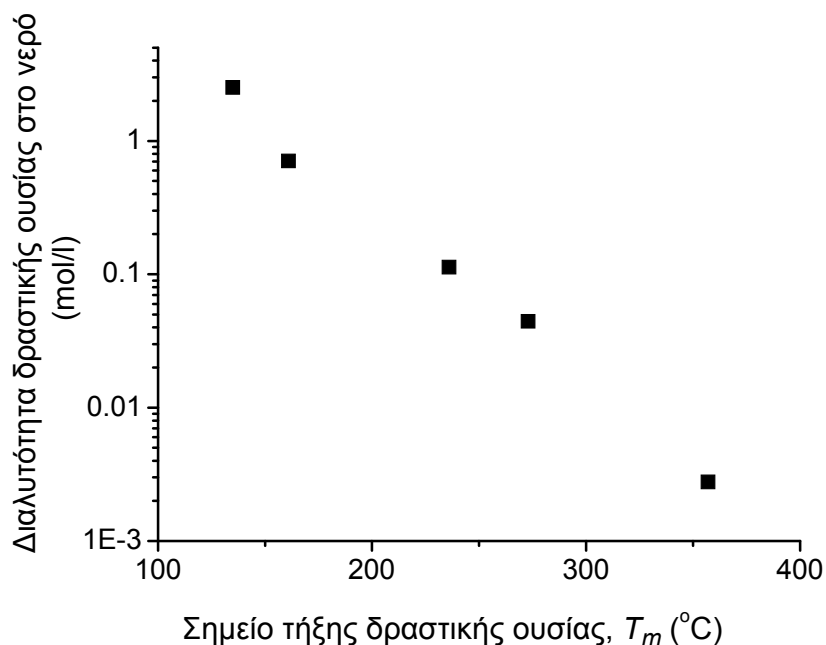
Σχήμα 4.5 Θερμογραφήματα DSC των καθαρών δραστικών ουσιών. Ρυθμός θέρμανσης 5°C/min. Οι καμπύλες έχουν μετατοπιστεί στον άξονα y για λόγους ευκρίνειας.

Η διαλυτότητα μιας στερεής ουσίας στο νερό εξαρτάται από δύο παράγοντες: την κρυσταλλικότητα της ουσίας (που σχετίζεται άμεσα με το σημείο τήξης) και την ικανότητά της να αλληλεπιδρά με το νερό. Έχουν προταθεί ορισμένες εμπειρικές σχέσεις από τους Yalkowsky και συνεργάτες^{16,17} που συσχετίζουν τη διαλυτότητα στο νερό στους 25°C, S_w (σε mol/l), με τη θερμοκρασία τήξης T_m (σε βαθμούς Κελσίου) και τον $K_{o/w}$. Οι σχέσεις αυτές έχουν τη γενική μορφή:

$$\log S_w = a \log K_{o/w} + b(T_m - 25) + c$$

όπου a , b και c είναι σταθερές που μπορεί να μεταβάλλονται ανάλογα με τη φύση της ουσίας.

Στο Σχήμα 4.6 παρουσιάζεται η συσχέτιση του σημείου τήξεως της δραστικής ουσίας με τη διαλυτότά της στο νερό, όπου φαίνεται ότι αυξανόμενης της διαλυτότητας της ουσίας μειώνεται η T_m .



Σχήμα 4.6 Συσχέτιση σημείου τήξεως των πέντε δραστικών ουσιών με τη διαλυτότητά τους στο νερό στους 25°C (Πίνακας 4.3).

4.2 ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ

4.2.1 ΤΥΠΟΙ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ – ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΟΣ

Παρασκευάστηκαν διάφορα είδη μεμβρανών τύπου μήτρας τα οποία διακρίνονται ανάλογα με την ποσότητα του υδρόφιλου προσθέτου (PEG) και την αρχική συγκέντρωση της δραστικής ουσίας, και τέλος ένας τύπος πολυστρωματικής μεμβράνης. Συγκεκριμένα παρασκευάστηκαν μεμβράνες καθαρής PDMS χωρίς PEG και δραστική ουσία, μεμβράνες με ενσωματωμένη PEG σε διαφορετικά ποσοστά, μεμβράνες με δραστική ουσία και τέλος μεμβράνες που περιείχαν ταυτόχρονα και PEG και δραστική ουσία. Μελετήθηκε επίσης μια πολυστρωματική δομή η οποία αποτελούνταν από ένα εσωτερικό στρώμα (PDMS-PEG-δραστική ουσία) και δύο εξωτερικά (PDMS-PEG). Οι τύποι των μεμβρανών, τα στοιχεία τους και οι συντομογραφίες των ονομάτων τους συνοψίζονται στον Πίνακα 4.4.

4.2.2 MEMBRANES ΠΟΛΥΔΙΜΕΘΥΛΟΣΙΛΟΞΑΝΗΣ

Για την κατασκευή των μεμβρανών σιλικόνης, αναμίχθηκαν τα δύο προπολυμερή RTV-A και RTV-B σε αναλογία 10:1 (w/w). Το μίγμα, συνολικής μάζας 5.5 g, αναδεύτηκε με μηχανικό αναδευτήρα για 60 min. Επειδή στις μεμβράνες που περιέχουν PEG προστίθεται 1 ml διχλωρομεθάνιο (που χρησιμοποιείται για τη διάλυση και καλύτερη διασπορά της PEG), η ίδια ποσότητα προστίθεται και στις μεμβράνες καθαρής PDMS για να είναι πανομοιότυπη η διαδικασία παρασκευής. Στη συνέχεια, το μίγμα επιστρώνεται σε οριζόντια πλάκα από γυαλί επενδυμένη με πολυπροπυλένιο (ώστε να μπορούν να αποκολληθούν πιο εύκολα οι μεμβράνες), με τη βοήθεια ειδικού μεταλλικού μαχαιριού, το οποίο κινείται παράλληλα προς την πλάκα. Η απόσταση του μαχαιριού από την πλάκα ρυθμίζεται ώστε να ληφθούν τα επιθυμητά πάχη μεμβράνης.

Η επιστρωμένη μεμβράνη, μαζί με την πλάκα, τοποθετούνται σε προθερμασμένο φούρνο θερμοκρασίας 100°C για 60 min για το σχηματισμό του τελικού δικτυωμένου πολυμερούς (βουλκανισμός). Αν και σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή¹ ο σχηματισμός του δικτυωμένου πολυμερούς μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (Room Temperature Vulcanization) σε διάστημα 6–7 ημερών, η επιλογή της θερμοκρασίας και του χρόνου θέρμανσης έγιναν ώστε να ληφθούν μεμβράνες σε επαναλήψιμες συνθήκες. Στο τέλος, οι μεμβράνες που σχηματίζονται αποκολλώνται από την πλάκα και αποθηκεύονται. Το πάχος των μεμβρανών μετρήθηκε με μικρόμετρο με ακρίβεια $\pm 1 \mu\text{m}$. Κατάλληλων διαστάσεων δείγματα χρησιμοποιήθηκαν για περαιτέρω μελέτη.

4.2.3 MEMBRANES ME ΕΝΣΩΜΑΤΩΜΕΝΗ ΠΟΛΥΑΙΘΥΛΕΝΟΓΛΥΚΟΛΗ Η/ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟ

Για την κατασκευή των μεμβρανών που περιείχαν πολυαιθυλενογλυκόλη σε ποσοστά 1 – 30 % w/w ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία που αναφέρθηκε παραπάνω με τη διαφοροποίηση ότι κατά το στάδιο της ανάμιξης των δύο μερών RTV-A και RTV-B προστέθηκε και η κατάλληλη ποσότητα πολυαιθυλενογλυκόλης, διαλυμένη σε 1 ml διχλωρομεθάνιο και συνεχίστηκε η ανάδευση με μαγνητικό αναδευτήρα για ακόμα 30 min. Η διάλυση της πολυαιθυλενογλυκόλης σε οργανικό διαλύτη είναι απαραίτητη για την καλύτερη διασπορά της στο πολυμερές. Και σε αυτή την

περίπτωση το μίγμα επιστρώνεται σε πλάκα και θερμαίνεται για μία ώρα στους 100 °C για το σχηματισμό του δικτυωμένου πολυμερούς.

Στην περίπτωση των μεμβρανών που περιείχαν φάρμακο προστέθηκε στη διαδικασία της ανάδευσης η κατάλληλη ποσότητα του φαρμάκου και ακολουθήθηκε η προαναφερθείσα διαδικασία. Το μέγεθος των κόκκων των φαρμάκων ήταν αρκετά μικρό (1–5 μm) οπότε δεν χρειάστηκε περαιτέρω επεξεργασία για τη μείωση του μεγέθους.

Τέλος στην περίπτωση των μεμβρανών που περιείχαν πολυαιθυλενογλυκόλη και φάρμακο ακολουθήθηκε η ίδια μεθοδολογία. Το φάρμακο προστέθηκε στο αρχικό μίγμα RTV-A και RTV-B, αναμίχθηκαν για μία ώρα και στη συνέχεια προστέθηκε η (διαλυμένη σε διχλωρομεθάνιο) πολυαιθυλενογλυκόλη και αναδεύτηκαν όλα μαζί για ακόμα 30 min.

4.2.4 ΠΟΛΥΣΤΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ

Κατασκευάστηκαν πολυστρωματικές δομές που αποτελούνται από τρία στρώματα. Ειδικότερα το εσωτερικό στρώμα αποτελείται από τη μήτρα PDMS-PEG και δραστική ουσία (θεοφυλλίνη) (στρώμα B) και τα εξωτερικά στρώματα (στρώματα A) αποτελούνται από τη μήτρα PDMS-PEG χωρίς τη δραστική ουσία. Η PEG βρίσκεται στην ίδια συγκέντρωση (10% w/w) τόσο στο εσωτερικό στρώμα όσο και στα δύο εξωτερικά.

Η διαδικασία παρασκευής που ακολουθήθηκε είναι η εξής: το εξωτερικό στρώμα A που είναι κενό από θεοφυλλίνη παρασκευάζεται με την προαναφερθείσα διαδικασία παρασκευής μεμβρανών PDMS-PEG (παράγραφος 4.2.3) και επιστρώνεται στην γυάλινη πλάκα (ρυθμίζουμε πάντα την απόσταση του μαχαιριού που κινείται παράλληλα προς την πλάκα για την επίτευξη του επιθυμητού πάχους). Η δικτυωμένη μεμβράνη παραμένει στην πλάκα και μετά τη διαδικασία της θέρμανσης. Στη συνέχεια, το δεύτερο στρώμα B που περιέχει και θεοφυλλίνη αφού παρασκευαστεί με τη γνωστή διαδικασία επιστρώνεται στην πλάκα πάνω από την ήδη δικτυωμένη μεμβράνη. Θερμαίνεται, δικτυώνεται και παραμένει και αυτό το στρώμα πάνω στην πλάκα. Τέλος, το τρίτο στρώμα A επιστρώνεται πάνω στα δύο προηγούμενα. Η τελικώς δικτυωμένη πολυστρωματική μεμβράνη δομής ABA αποκολλάται από την πλάκα. Τα δείγματα που αποκόπτονται για να χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια σε πειράματα αποδέσμευσης, πριν εμβαπτισθούν στο νερό μονώνονται

περιμετρικά με σιλικόνη Sista Silicon 5 (Henkel), ώστε να αποφευχθεί η έκλυση της θεοφυλλίνης από τα πλευρικά τοιχώματα.

4.2.5 ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΟΣ

Στον Πίνακα 4.4 που ακολουθεί γίνεται σαφής ο τρόπος που θα συμβολίζονται οι μεμβράνες στην παρούσα εργασία. Το πάχος των μεμβρανών που παρασκευάστηκαν μετρήθηκε σε πέντε διαφορετικά σημεία με μικρόμετρο (με ακρίβεια $\pm 1\mu\text{m}$) και κυμαίνεται από 80 – 350 μm .

Πίνακας 4.4 Ονοματολογία μεμβρανών

Ονοματολογία	Χαρακτηριστικά μεμβράνης
PDMS	Μεμβράνη καθαρής πολυδιμεθυλοσιλοξάνης
PDMS-PEG _x	Μεμβράνη PDMS-PEG όπου x το % ποσοστό της PEG
PDMS-TBR _y	Μεμβράνη PDMS με ενσωματωμένη θεοβρωμίνη όπου y η περιεκτικότητα της δραστικής ουσίας Ανάλογα με τη δραστική ουσία που περιέχει η μεμβράνη το ακρωνύμιο TBR μπορεί να είναι TPL, CAF, DIPH ή PROX
PDMS-PEG _x -TBR _y	Μεμβράνη PDMS με ενσωματωμένη PEG και δραστική ουσία

4.3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

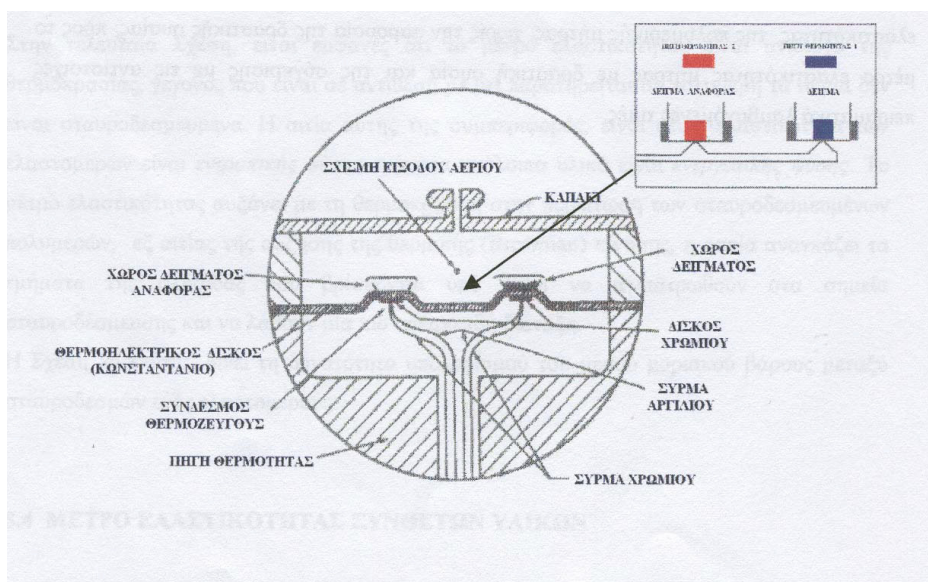
4.3.1 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY, DSC) – ΑΡΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (Differential Scanning Calorimetry) αποτελεί μια διαδεδομένη πειραματική τεχνική θερμικής ανάλυσης. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιείται για τη μελέτη μεταβάσεων φάσης σε ευρύ φάσμα υλικών όπως κεραμικά, πολυμερή, υγροκρυσταλλικά υλικά κ.ά.

Η Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της θερμοκρασίας και της ενθαλπίας που σχετίζονται με μεταβολές σε υλικά σαν συνάρτηση του χρόνου και της θερμοκρασίας. Αυτές οι μετρήσεις παρέχουν

ποσοτικές και ποιοτικές πληροφορίες για φυσικές και χημικές μεταβολές που σχετίζονται με ενδόθερμες και εξώθερμες μεταβολές ή αλλαγές στη θερμοχωρητικότητα. Η Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης είναι η πλέον χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τον προσδιορισμό των θερμικών ιδιοτήτων πολυμερών, οργανικών ενώσεων και ορισμένων ανόργανων. Σχηματική παράσταση του χώρου μέτρησης ενός οργάνου DSC φαίνεται στο Σχήμα 4.7.

Σε ένα πείραμα Διαφορικής Θερμιδομετρίας Σάρωσης μετράται το ποσό της θερμότητας που χρειάζεται για να διατηρείται ίδια η θερμοκρασία στο δείγμα όπου μετράται και σε ένα δείγμα αναφοράς καθώς η θερμοκρασία αυξάνεται ή μειώνεται με σταθερό ρυθμό. Με τον τρόπο αυτό μετρώνται οι αλλαγές στην ενθαλπία λόγω αλλαγής στη (φυσική ή χημική) κατάσταση του δείγματος¹⁸. Με τη Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης μπορεί να μετρηθεί σημαντικός αριθμός φυσικών και χημικών αλλαγών σε ένα πολυμερές. Σε αυτές περιλαμβάνονται η θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης (T_g), η θερμοκρασία τήξεως (T_m) καθώς και η ενθαλπία τήξεως κρυσταλλικών πολυμερών (ΔH_m). Επίσης μπορούν να μελετηθούν αντιδράσεις πολυμερισμού ή αντιδράσεις δημιουργίας σταυροδεσμών. Το όργανο που χρησιμοποιήθηκε είναι θερμιδόμετρο τύπου 2920 Modulated Differential Scanning Calorimetry (TA Instruments).



Σχήμα 4.7 Κυψελίδα οργάνου Διαφορικής Θερμιδομετρίας Σάρωσης

4.3.1.1 Εφαρμογή της Διαφορικής Θερμιδομετρίας Σάρωσης στη μελέτη της αντίδρασης δικτύωσης του πολυμερούς

1. Αρχή της μεθόδου

Η εφαρμογή της Διαφορικής Θερμιδομετρίας Σάρωσης για την μελέτη της αντίδρασης δικτύωσης ενός πολυμερούς βασίζεται στην υπόθεση ότι ο ρυθμός της παραγωγής θερμότητας κατά την διάρκεια της εξώθερμης αντίδρασης δικτύωσης είναι ανάλογος του ρυθμού της αντίδρασης.

Γενικά, η αντίδραση δικτύωσης ενός υγρού μπορεί να αποδοθεί ως: A (υγρό) + B (υγρό) $\rightarrow$ Γ (στερεό), όπου A και B είναι τα αντιδρώντα και Γ είναι το τελικό προϊόν της αντίδρασης. Για μια αντίδραση n τάξεως η κινητική της αντίδρασης ορίζεται από τη σχέση:

$$\frac{da}{dt} = k(T)(1-a)^n \quad (4.1)$$

Όπου $k(T)$ η σταθερά ταχύτητας της αντίδρασης και a ο βαθμός μετατροπής, δηλαδή το ποσοστό της αντίδρασης που έχει πραγματοποιηθεί. Η σταθερά ταχύτητας k μπορεί να εκφραστεί από την εξίσωση Arrhenius:

$$k(T) = k_o e^{-E_a/RT} \quad (4.2)$$

όπου k_o είναι ο προεκθετικός παράγοντας (παράγοντας συχνότητας που δείχνει πόσες συγκρούσεις των αντιδρώντων μορίων έχουν το σωστό προσανατολισμό για να οδηγήσουν σε προϊόν), E_a είναι η ενέργεια ενεργοποίησης, R είναι η παγκόσμια σταθερά των αερίων και T η θερμοκρασία σε βαθμούς Kelvin. Ο παράγοντας a είναι ο βαθμός μετατροπής και μπορεί να προσδιοριστεί από τη σχέση:

$$a = \frac{c_0 - c}{c_0 - c_f} \quad (4.3)$$

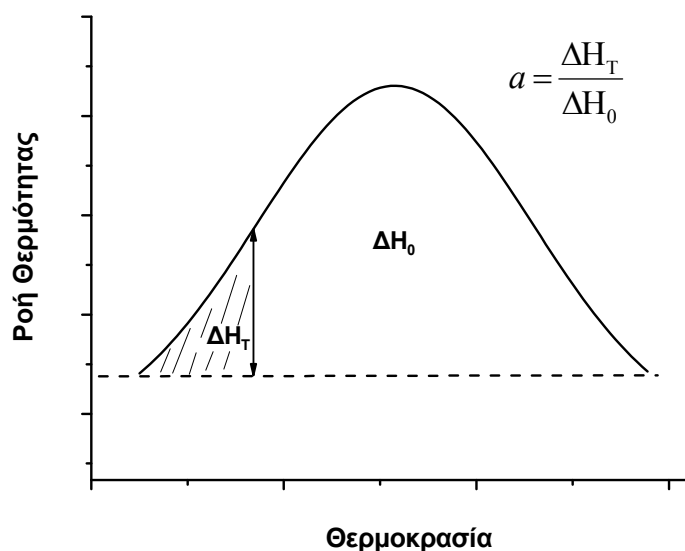
όπου c_0 είναι η αρχική συγκέντρωση των αντιδρώντων, c η συγκέντρωση των αντιδρώντων σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή t και c_f είναι η τελική συγκέντρωση των αντιδρώντων.

Στην Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC), ο βαθμός της δικτύωσης μπορεί να συσχετιστεί με τη θερμότητα που εκλύεται κατά τη διάρκεια της αντίδρασης καθώς η δικτύωση των ελαστομερών είναι μια εξώθερμη αντίδραση.

Υποθέτοντας ότι η ενέργεια που εκλύεται στην εξώθερμη αυτή αντίδραση είναι ανάλογη των δεσμών που δημιουργούνται κατά τη δικτύωση και ότι κάθε δεσμός εκλύει την ίδια ποσότητα ενέργειας, ο βαθμός μετατροπής a σε θερμοκρασία T κατά την διάρκεια της θέρμανσης του δείγματος, δίνεται από τη σχέση:

$$a = \frac{\Delta H_T}{\Delta H_0} \quad (4.4)$$

όπου ΔH_T είναι η ενθαλπία που αντιστοιχεί σε ένα μέρος της εξώθερμης κορυφής της αντίδρασης και ΔH_0 είναι η ενθαλπία που αντιστοιχεί στη συνολική κορυφή της αντίδρασης της δικτύωσης (Σχήμα 4.8).



Σχήμα 4.8 Αναπαράσταση εξώθερμης αντίδρασης

Ο ρυθμός της αντίδρασης δίνεται από τη σχέση:

$$\frac{da}{dt} = \frac{dH_T / dt}{\Delta H_0} \quad (4.5)$$

Για αντιδράσεις δικτύωσης σε ένα σταθερό ρυθμό θέρμανσης $\beta = dT / dt$ ο ρυθμός της αντίδρασης, da / dt σε συνδυασμό με την εξίσωση 4.2 παίρνει τη μορφή:

$$\frac{da}{dt} = \frac{dT}{dt} \frac{da}{dT} = \beta \frac{da}{dT} = k_0 e^{-E_a / RT} (1 - a)^n \quad (4.6)$$

Η ενέργεια ενεργοποίησης E_a μπορεί να υπολογιστεί όπως περιγράφεται στη συνέχεια.

Όταν η θερμοκρασία αυξάνεται κατά τη διάρκεια της αντίδρασης, τότε και ο ρυθμός της αντίδρασης da/dt θα αυξάνεται μέχρι ένα μέγιστο και μετά θα επιστρέφει στο μηδέν καθώς τα αντιδρώντα θα εξαντλούνται. Ο Kissinger^{19,20} υπέθεσε πως η θερμοκρασία T_p στο μέγιστο της εξώθερμης κορυφής της δικτύωσης είναι επίσης και η θερμοκρασία στην οποία ο ρυθμός της αντίδρασης είναι ο μέγιστος ($d(da/dt)/dt = 0$), και από την 4.6 κατέληξε στην ακόλουθη σχέση

$$\ln \frac{\beta}{T_p^2} = \ln \frac{k_0}{E_a} + \ln[n(1 - a_p)^{n-1}] - \frac{E_a}{RT_p} \quad (4.7)$$

όπου a_p είναι ο βαθμός μετατροπής στην θερμοκρασία T_p .

Η θερμοκρασία T_p στα πειράματα DSC αυξάνει με τον ρυθμό β . Έτσι πραγματοποιώντας πειράματα με διαφορετικούς ρυθμούς θέρμανσης β , από το διάγραμμα $\ln(\beta/T_p^2)$ ως προς $1/T_p$, η ενέργεια ενεργοποίησης E_a μπορεί να υπολογιστεί από την κλίση της ευθείας που λαμβάνεται, χωρίς να είναι γνωστή η τάξη της αντίδρασης, n .

Σύμφωνα με το μοντέλο του Osawa²¹ γίνεται η υπόθεση πως ο βαθμός μετατροπής a_p στη μέγιστη θερμοκρασία T_p είναι μια σταθερή τιμή ανεξάρτητη από το ρυθμό θέρμανσης και η ενέργεια ενεργοποίησης σε αυτή την περίπτωση υπολογίζεται από την κλίση του διαγράμματος $\log \beta$ ως προς $1/T_p$, σύμφωνα με την παρακάτω εξίσωση:

$$\log \beta = \text{const} - \frac{0.475 E_a}{RT_p} \quad (4.8)$$

2. Πειραματική διαδικασία για τη μελέτη της επίδρασης της PEG στη δικτύωση της PDMS

Παρασκευάστηκε το μίγμα των συστατικών της PDMS (RTV-A και RTV-B) και της PEG (με τη διαδικασία που αναφέρθηκε παραπάνω, παράγραφος 4.2) και δείγματα του παχύρρευστου μείγματος μάζας ~10 mg, τοποθετήθηκαν σε ειδικές ερμητικές κυψελίδες αλουμινίου και θερμάνθηκαν σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου με ρυθμό 2, 5, 10, 20 και 40 °C/min από θερμοκρασία περιβάλλοντος (25°C) έως ~200°C. Προσδιορίστηκε η μέγιστη θερμοκρασία T_p της εξώθερμης κορυφής που αντιστοιχεί

στην αντίδραση της δικτύωσης και από την ολοκλήρωση της κορυφής υπολογίστηκε η ενθαλπία της αντίδρασης, ΔH , απουσία και παρουσία PEG σε διάφορα ποσοστά PEG για κάθε ρυθμό θέρμανσης. Κατασκευάστηκαν τα διαγράμματα $\ln(\beta/T_p^2)$ και $\log \beta$ ως προς το $1/T_p$ και από τις κλίσεις αυτών και τις εξισώσεις 4.7 και 4.8 υπολογίστηκε η ενέργεια ενεργοποίησης, E_a .

4.3.1.2 Χαρακτηρισμός των δικτυωμένων μεμβρανών με χρήση Διαφορικής Θερμιδομετρίας Σάρωσης

Η διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης χρησιμοποιήθηκε επίσης για το θερμικό χαρακτηρισμό των δικτυωμένων μεμβρανών. Δείγματα μεμβρανών μάζας 10 – 15 mg ψύχθηκαν απότομα με τη βοήθεια υγρού αζώτου μέχρι τους -160°C και στη συνέχεια θερμάνθηκαν με ρυθμό $10^\circ\text{C}/\text{min}$ μέχρι τους 100°C , σε ατμόσφαιρα αζώτου. Προσδιορίστηκε το σημείο υαλώδους μετάπτωσης, η ενθαλπία ψυχρής κρυστάλλωσης και τήξης στις δικτυωμένες μεμβράνες που περιείχαν PEG σε διάφορα ποσοστά. Χαρακτηρίστηκαν επίσης οι μεμβράνες που περιείχαν δραστικές ουσίες (απουσία ή παρουσία PEG) για να προσδιοριστεί η ενθαλπία τήξης των ενσωματωμένων ουσιών τόσο στην καθαρή PDMS όσο και στο μίγμα PDMS-PEG. Στην περίπτωση αυτή η θέρμανση έγινε από θερμοκρασία περιβάλλοντος έως τουλάχιστον να ολοκληρωθεί η τήξη του ενσωματωμένου φαρμάκου.

4.3.2 ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (SCANNING ELECTRON MICROSCOPY, SEM)

Σε όλες τις μεμβράνες (παρουσία πολυαιθυλενογλυκόλης καθώς και μετά την έκπλυση αυτής σε χλωροφόρμιο) καθώς και στην καθαρή PDMS μελετήθηκαν οι διατομές τους με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης. Το μικροσκόπιο που χρησιμοποιήθηκε ήταν του τύπου JEOL JSM 7401FESEM (Field Emission Scanning Electron Microscope). Τα δείγματα κολλήθηκαν με αγωγή κόλλα άνθρακα σε βάση στήριξης και επιστρώθηκαν με πλατίνα ώστε να καταστεί το υλικό (PDMS) αγωγίμο στην προσπίπτουσα δέσμη ηλεκτρονίων. Οι τομές των δειγμάτων προέκυψαν ύστερα από απότομη θραύση των μεμβρανών αμέσως μετά την εξαγωγή τους από υγρό άζωτο όπου είχαν προηγουμένως τοποθετηθεί.

4.3.3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ ΣΕ ΟΡΓΑΝΙΚΟ ΔΙΑΛΥΤΗ

Για την εκτίμηση του βαθμού δικτύωσης των μεμβρανών PDMS και PDMS-PEG πραγματοποιήθηκαν πειράματα διόγκωσης σε τολουόλιο. Αρχικά οι μεμβράνες εμβαπτίστηκαν σε χλωροφόρμιο για την απομάκρυνση της PEG καθώς και της μη δικτυωμένης PDMS (το χλωροφόρμιο είναι καλός διαλύτης και των δύο). Στη συνέχεια οι εκπλυμένες (από PEG) πλέον μεμβράνες εμβαπτίζονται σε τολουόλιο και με περιοδικές ζυγίσεις, μέχρι να σταθεροποιηθεί το βάρος, υπολογίζεται η ποσότητα του διαλύτη που ροφάται από τις μεμβράνες και εν συνεχεία ο βαθμός διόγκωσης. Η έκπλυση σε χλωροφόρμιο προηγείται ώστε να λάβουμε πληροφορίες για το δίκτυο της PDMS (“απαλλαγμένο” από οποιαδήποτε ουσία). Έγιναν μετρήσεις σε τουλάχιστον τρία δείγματα (διαστάσεων 2×2 ή 3×3 cm²) από κάθε κατηγορία μεμβρανών. Συγκεκριμένα, δείγματα αρχικού βάρους W εμβαπτίστηκαν σε χλωροφόρμιο και παρέμειναν για διάστημα τουλάχιστον 4 ημερών. Στη συνέχεια τοποθετήθηκαν σε φούρνο κενού ώστε να απομακρυνθεί όλη η ποσότητα διαλύτη που είχε ροφηθεί και ζυγίστηκαν μέχρι να ληφθεί σταθερή τιμή του βάρους, W_o . Έπειτα, οι ξηρές μεμβράνες τοποθετήθηκαν σε τολουόλιο και ζυγίζονταν ανά τακτά χρονικά διαστήματα μέχρι να ληφθεί επίσης σταθερή τιμή βάρους, W_f . Ο βαθμός διόγκωσης σε τολουόλιο q , υπολογίζεται από τη σχέση:

$$q = 1 + \frac{V_{\text{τολουολίου}}}{V_{PDMS}} = 1 + \frac{(W_f - W_o) / d_{\text{τολουολίου}}}{W_o / d_{PDMS}} \quad (4.9)$$

όπου $V_{\text{τολουολίου}}$ ο όγκος τολουολίου που ροφήθηκε, V_{PDMS} ο όγκος ξηρού PDMS και οι πυκνότητες $d_{\text{τολουολίου}} = 0.867$ g/cm³ και $d_{PDMS} = 1.02$ g/cm³. Επιπλέον, από τη σχέση $100 \times (W - W_o) / W$ προκύπτει η % απώλεια βάρους μετά την έκπλυση στο χλωροφόρμιο.

4.3.4 ΔΟΚΙΜΗ ΕΦΕΛΚΥΣΜΟΥ – ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΤΡΟΥ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Το όργανο που χρησιμοποιήθηκε για την εκτέλεση των πειραμάτων εφελκυσμού ήταν το TENSILON (Universal Tensile Testing Instrument) τύπου UTM-II-20 (Tokyo Baldwin, C.O. LTD) (Σχήμα 4.9) το οποίο αποτελεί μια συσκευή μέτρησης μηχανικής τάσης, επιμήκυνσης, μέτρου ελαστικότητας κλπ. Φέρει δύο ζεύγη σιαγόνων για τη στερέωση του δοκιμίου, το κάτω ζεύγος μετατοπίζεται με σταθερό ρυθμό ενώ το πάνω ζεύγος παραμένει ακίνητο και συνδέεται με ηλεκτρονικό μετατροπέα φορτίσεως (load cell), ο οποίος αναγνωρίζει την επιβαλλόμενη δύναμη κατά την παραμόρφωση του δοκιμίου και την καταγράφει σε ηλεκτρονικό υπολογιστή μέσω κατάλληλου προγράμματος επεξεργασίας δεδομένων. Στο επάνω ζεύγος τοποθετείται η κεφαλή επιβολής φορτίου και ως κατάλληλη επελέγη η κεφαλή επιβολής των 200 g. Τα πειράματα έγιναν σε χώρο σταθερής θερμοκρασίας και πίεσης ενώ παράλληλα η θερμοκρασία και το ποσοστό υγρασίας του χώρου καταγραφόταν σε κάθε μέτρηση.



Σχήμα 4.9 Πειραματική διάταξη μέτρησης μέτρου ελαστικότητας

Οι τιμές θερμοκρασίας και σχετικής υγρασίας ήταν $\sim 20 \pm 3^\circ\text{C}$ και $65 \pm 5\%$ αντίστοιχα, ενώ η ταχύτητα μετατόπισης των κάτω σιαγόνων του οργάνου, ήταν 20 mm/min σε όλα τα πειράματα. Η απόσταση (l_0) μεταξύ των σιαγόνων κατά την έναρξη του πειράματος ήταν 10 mm. Τα δείγματα των μεμβρανών που χρησιμοποιήθηκαν είχαν διαστάσεις $1 \times 20 \text{ mm}^2$ και τα πάχη τους κυμαίνονταν από 100 έως 350 μm . Από τα πειραματικά δεδομένα κατασκευάστηκαν διαγράμματα τάσης f , συναρτήσει της ανηγμένης επιμήκυνσης $\varepsilon = \Delta l / l_0$, όπου l_0 είναι το αρχικό μήκος του δοκιμίου και Δl η παραμόρφωση. Από την κλίση του αρχικού ευθύγραμμου τμήματος του διαγράμματος προσδιορίστηκε το μέτρο ελαστικότητας E . Μελετήθηκαν δείγματα όλων των κατηγοριών των μεμβρανών και για λόγους ακρίβειας των αποτελεσμάτων τουλάχιστον πέντε από κάθε κατηγορία.

4.3.5 ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΡΟΦΗΣΗΣ ΝΕΡΟΥ ΣΕ ΜΗΤΡΕΣ PDMS-PEG

Η ποσότητα του εισροφούμενου νερού προσδιορίστηκε με την εμβάπτιση ξηρών μεμβρανών όλων των τύπων σε ειδικά ποτήρια μέσα σε θερμοστατούμενο λουτρό σταθερής θερμοκρασίας 25°C . Σε τακτά χρονικά διαστήματα, οι μεμβράνες εξάγονται από το λουτρό, απομακρύνεται το επιφανειακό νερό με διηθητικό χαρτί και ζυγίζονται σε προζυγισμένο φιαλίδιο ζυγίσεως. Η ποσότητα του εισροφούμενου νερού στη χρονική στιγμή t , Q_{Wt} (σε g/g), προσδιορίζεται από τη σχέση:

$$Q_{Wt} = \frac{W_t - W_{\xi\eta\rho\eta\varsigma}}{W_{\xi\eta\rho\eta\varsigma}} \quad (4.10)$$

όπου W_t το βάρος της μεμβράνης τη χρονική στιγμή t και $W_{\xi\eta\rho\eta\varsigma}$ το αρχικό βάρος της ξηρής μεμβράνης. Στο τέλος των πειραμάτων, οι μεμβράνες ξηραίνονται υπό κενό και φυλάσσονται σε ξηραντήρα. Από τα δεδομένα αυτών των πειραμάτων σχεδιάζονται οι γραφικές παραστάσεις $Q_{Wt} / Q_{W\infty}$ συναρτήσει του χρόνου t , όπου $Q_{W\infty}$ το συνολικό ποσό νερού που ροφήθηκε (σε g/g).

4.3.6 ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΕΞΙΣΩΡΡΟΠΗΣΗΣ – ΕΚΡΟΦΗΣΗΣ

Τα πειράματα αυτά έγιναν για να προσδιορισθούν οι συντελεστές διαχύσεως D και κατανομής K των δραστικών ουσιών θεοφυλλίνη και καφεΐνη στην πολυμερική μήτρα και εξ αυτών ο συντελεστής διαπερατότητας P ($P = D \cdot K$). Περιλαμβάνουν

εξισορρόπηση των μητρών σε διάλυμα δραστικής ουσίας σταθερής, γνωστής συγκέντρωσης c_{NS} και στη συνέχεια εκρόφηση σε καθαρό νερό. Η εκτέλεση των πειραμάτων αυτών είναι δυνατή μόνο στην περίπτωση των μεμβρανών PDMS-PEG γιατί οι ροφούμενες ποσότητες φαρμάκων στις μεμβράνες καθαρής PDMS είναι τόσο μικρές που δεν προκύπτουν μετρήσιμες τιμές.

Μεμβράνες PDMS-PEG με ποσοστά ενσωματωμένης PEG 5 – 30 % w/w εξισορροπήθηκαν σε διάλυμα θεοφυλλίνης συγκέντρωσης $c_{NS} = 6$ mg/ml. Δύο δείγματα από κάθε κατηγορία μεμβράνης τοποθετήθηκαν στο ανωτέρω διάλυμα σε κλειστά εσφυρισμένα δοχεία σε θερμοστατούμενο λουτρό στους 25°C. Το διάστημα εξισορρόπησης ήταν περίπου ένας μήνας και το διάλυμα αναδευόταν περιοδικώς. Εν συνεχεία, οι μεμβράνες εξήχθησαν από το διάλυμα εξισορρόπησης, απομακρύνθηκε το επιφανειακό διάλυμα με διηθητικό χαρτί και τοποθετήθηκαν σε δοχεία που περιείχαν απιονισμένο νερό γνωστού όγκου, αναδευόμενο περιοδικώς. Ανά τακτά χρονικά διαστήματα μεταφέρονταν σε νέα δοχεία και μετριόταν η ποσότητα της θεοφυλλίνης που εκροφούνταν με τη βοήθεια φασματοφωτόμετρου UV-Vis (παράγραφος 4.3.8.1). Στο τέλος της έκλυσης οι μεμβράνες ζυγίζονται και ξηραίνονται σε φούρνο κενού.

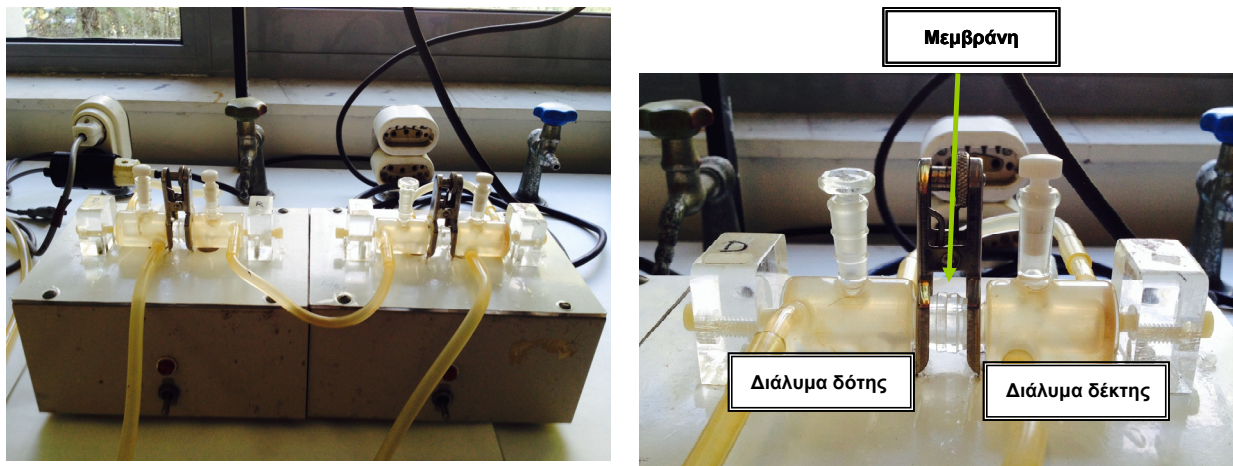
Όσον αφορά την καφεΐνη, μεμβράνες PDMS-PEG (σε ποσοστό 10% w/w) εξισορροπήθηκαν σε διάλυμα συγκέντρωσης $c_{NS} = 20$ mg/ml και ακολουθήθηκε η προαναφερθείσα διαδικασία.

Από τα πειραματικά δεδομένα της εκρόφησης κατασκευάστηκαν διαγράμματα $Q_{Nt}/Q_{N\infty}$ ως προς $\sqrt{t}$ και από την κλίση των ευθυγράμμων τμημάτων σε μικρούς χρόνους υπολογίστηκε ο συντελεστής διαχύσεως D , βάσει της Σχέσης 1.19. Επιπλέον, προσδιορίστηκε ο συντελεστής κατανομής K , βάσει της σχέσης $K = \frac{C_{NS}}{c_{NS}}$ όπου C_{NS} η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στη μεμβράνη στην ισορροπία (που υπολογίζεται βάσει της συνολικής εκροφηθείσας ποσότητας φαρμάκου $Q_{N\infty}$) και c_{NS} η συγκέντρωση του εξωτερικού διαλύματος της δραστικής ουσίας στην ισορροπία.

4.3.7 ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ

Για τον προσδιορισμό του συντελεστή διαπερατότητας P , των προς εξέταση μεμβρανών, εκτός των πειραμάτων που περιγράφηκαν στην παράγραφο 4.3.6,

χρησιμοποιήθηκε και η συσκευή του Σχήματος 4.10. Η συσκευή αποτελείται από δύο κυψελίδες όγκου 3.0 cm^3 , εκ των οποίων η μία αντιστοιχεί στο διάλυμα-δότη (donor) και η άλλη στο διάλυμα-δέκτη (receptor). Στο σημείο επαφής των κυψελίδων υπάρχει οπή διαμέτρου 1 cm στην οποία τοποθετείται η μεμβράνη. Οι δύο κυψελίδες και η μεταξύ τους μεμβράνη συγκρατούνται με έναν σφιγκτήρα για την αποφυγή διαρροών. Στο πείραμα χρησιμοποιήθηκαν διαλύματα θεοφυλλίνης συγκέντρωσης 6 mg/ml ή καφεΐνης 20 mg/ml (ως διαλύματα δότες) και απιονισμένο νερό ως διάλυμα δέκτης. Ο χώρος γύρω από τις κυψελίδες θερμοστατείται στους 37°C με τη διέλευση νερού σταθερής θερμοκρασίας γύρω από τους χώρους των διαλυμάτων, τα οποία αναδεύονται με τη χρήση μαγνητικών αναδευτήρων.



Σχήμα 4.10 Συσκευή μέτρησης συντελεστή διαπερατότητας.

Τα δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν είχαν προηγουμένως εξισορροπηθεί σε υδατικό διάλυμα. Οι τύποι των μεμβρανών που χρησιμοποιήθηκαν ήταν καθαρή PDMS και PDMS-PEG10. Αφού μετρήθηκε το πάχος στη διογκωμένη κατάσταση εισάγονται στο χώρο ανάμεσα στις δύο κυψελίδες. Ως χρόνος έναρξης ($t=0$) του πειράματος θεωρείται η στιγμή πλήρωσης και των δύο κυψελίδων με το διάλυμα της ουσίας και του νερού αντίστοιχα. Σε τακτά χρονικά διαστήματα αντικαθίσταται το διάλυμα της κυψελίδας-δέκτη με απιονισμένο νερό και η απορρόφηση των δειγμάτων που λαμβάνονται μετριέται σε φασματοφωτομέτρο υπεριώδους-ορατού (παράγραφος 4.3.8.1). Από τη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας (θεοφυλλίνη ή καφεΐνη) στα δείγματα του διαλύματος της κυψελίδας-δέκτη και τον όγκο τους υπολογίζεται το συνολικό ποσό φαρμάκου q_t που έχει διέλθει από τη μεμβράνη σε χρόνο t . Ως πέρας του πειράματος θεωρείται η χρονική στιγμή κατά την οποία θα έχει αποκατασταθεί η

μόνιμη κατάσταση (Παράγραφος 1.2.4). Σημειώνεται ότι η μείωση της συγκέντρωσης του δότη κατά τη διάρκεια του πειράματος είναι μικρότερη του 1–2 % οπότε θεωρείται σταθερή, και επομένως δεν παραβιάζονται οι οριακές συνθήκες. Κατασκευάστηκαν τα διαγράμματα q_t συναρτήσει του χρόνου t και από την κλίση του ευθύγραμμου τμήματος υπολογίστηκε ο συντελεστής διαπερατότητας βάσει της Σχέσης 1.17, ενώ από τη Σχέση 1.18 (χρόνος υστέρησης) ο συντελεστής διαχύσεως (όπου αυτό είναι δυνατό).

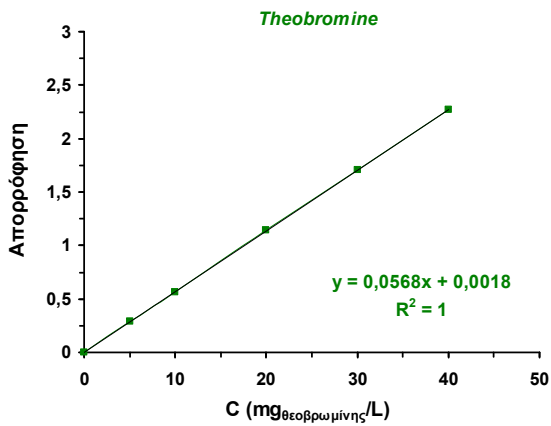
4.3.8 ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

4.3.8.1 Κινητική αποδέσμευσης και παράλληλη ρόφηση νερού στους 25°C

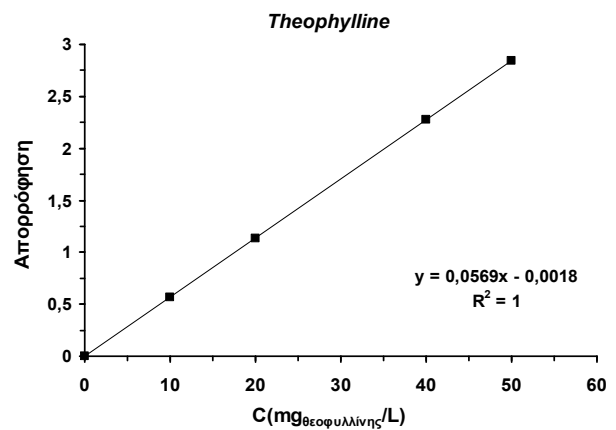
Για τα πειράματα αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας (φάρμακο) από κάθε μεμβράνη (απουσία ή παρουσία πολυαιθυλενογλυκόλης) κόβονται δείγματα γνωστών διαστάσεων ($2 \times 2 \text{ cm}^2$), στερεώνονται στο στέλεχος μηχανικού αναδευτήρα ταχύτητας 50 στροφών ανά λεπτό και εμβαπτίζονται σε δοχείο που περιέχει 100 ml απιονισμένου νερού (το οποίο βρίσκεται σε λουτρό σταθερής θερμοκρασίας, 25°C). Χρησιμοποιήθηκαν τουλάχιστον δύο δείγματα από κάθε τύπο μεμβράνης. Η έκλυση αρχίζει (πειραματικός χρόνος $t=0$) με την εμβάπτιση του δείγματος στο νερό, ενώ η μεμβράνη μεταφέρεται σε διαδοχικούς χρόνους σε καινούριο δοχείο που περιέχει επίσης την ίδια ποσότητα νερού, όπου και συνεχίζεται η έκλυση. Συλλέγονται δείγματα ανά τακτά χρονικά διαστήματα και μετριέται η απορρόφησή τους σε φασματοφωτόμετρο ορατού-υπεριώδους (Jasco V-630 spectrophotometer) σε κατάλληλο μήκος κύματος για κάθε φάρμακο. Η απορρόφηση στη συνέχεια μετατρέπεται σε συγκέντρωση με τη βοήθεια της αντίστοιχης καμπύλης αναφοράς (Σχήμα 4.11) και η ποσότητα του φαρμάκου που αποδεσμεύεται σε χρόνο t , Q_{Nt} , υπολογίζεται από τη συγκέντρωση και τον όγκο του διαλύματος αποδέσμευσης.

Για τη μελέτη της κινητικής αποδέσμευσης, κατασκευάζονται τα διαγράμματα $Q_{Nt} / Q_{N\infty}$ συναρτήσει της τετραγωνικής ρίζας του χρόνου $t^{1/2} / L$ (ανηγμένης ως προς το πάχος L). Ως $Q_{N\infty}$ θεωρείται η συνολική ποσότητα δραστικής ουσίας που έχει αποδεσμευτεί από τη μεμβράνη στο διάλυμα. Η ποσότητα αυτή συμπίπτει με το αρχικώς ενσωματωμένο ποσό φαρμάκου στις περιπτώσεις πλήρους αποδέσμευσης

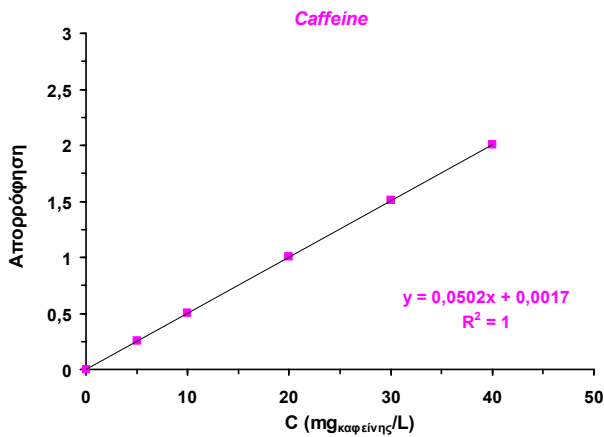
του φαρμάκου. Βεβαίως στις περιπτώσεις μη ολοκλήρωσης της αποδέσμευσης ως $Q_{N\infty}$ θεωρείται η αρχική ποσότητα του φαρμάκου.



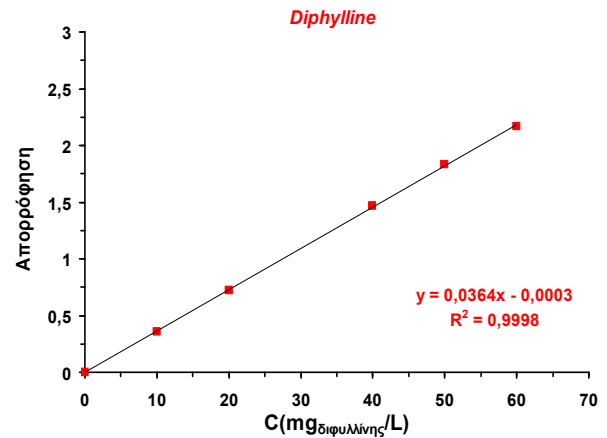
(α)



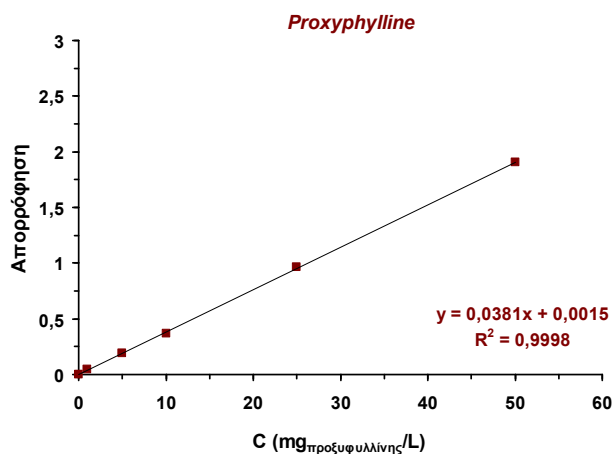
(β)



(γ)



(δ)



(ε)

Σχήμα 4.11 Καμπύλες αναφοράς της απορρόφησης της (α) Θεοβρωμίνης, TBR (271.5 nm) (β) Θεοφυλλίνης, TPL (271 nm) (γ) Καφεΐνης, CAF (272.5 nm) (δ) Διφυλλίνης, DIPH (273 nm) (ε) Προξυφυλλίνης, PROX (273 nm).

Παράλληλα, για τη μελέτη της ταυτόχρονης ρόφησης νερού, σε κατάλληλες επιλεγμένες χρονικές στιγμές, η μεμβράνη απομακρύνεται από το υδατόλουτρο, αφαιρείται το επιφανειακό νερό και ζυγίζεται για να υπολογιστεί η ποσότητα του νερού Q_{wt} που έχει εισροφηθεί στη μεμβράνη μέχρι τη δεδομένη χρονική στιγμή. Για τον υπολογισμό του Q_{wt} λαμβάνεται υπόψιν η ποσότητα της ουσίας που έχει εκλυθεί στο συγκεκριμένο χρόνο t . Το πείραμα της αποδέσμευσης διαρκεί μέχρι να ληφθούν τιμές μηδενικής απορρόφησης (αφού το δοχείο που πραγματοποιείται η αποδέσμευση αλλάζει ανά μέτρηση) καθώς και τιμές σταθερής μάζας της μεμβράνης. Μετά το τέλος του πειράματος, το δείγμα ζυγίζεται για ακόμα μια φορά και από τη διαφορά μάζας ξηρού και διογκωμένου υπολογίζεται η συνολική ποσότητα νερού που ροφήθηκε από τη μεμβράνη, $Q_{w\infty}$.

4.3.8.2 Πειράματα αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών στους 37°C

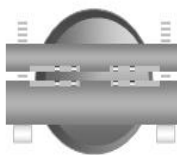
Πραγματοποιήθηκαν επίσης πειράματα αποδέσμευσης φαρμάκου στους 37°C με τη βοήθεια αυτοματοποιημένης συσκευής διαλυτοποίησης στερεών φαρμακευτικών μορφών (Jasco D-810). Η συσκευή αυτή (Σχήμα 4.12) αποτελείται από 8 δοχεία και είναι κατασκευασμένη σύμφωνα με τα πρότυπα της φαρμακοποιίας. Στα 6 δοχεία τοποθετούνται 6 δείγματα προς μελέτη (3 από κάθε κατηγορία μεμβρανών) ενώ στα υπόλοιπα δύο δοχεία τοποθετούνται διαλύματα αναφοράς. Το όργανο ρυθμίζεται ώστε να κάνει αυτόματη δειγματοληψία σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα με τη χρήση αντλίας (Jasco LH-PV3 liquid handler) και τα δείγματα συγκεντρώνονται στο συλλογέα δειγμάτων, (Jasco FC-812AS fraction collector & sampler).

Στη συνέχεια γίνεται μέτρηση της απορρόφησης σε φασματοφωτόμετρο ορατού-υπεριώδους (Jasco V-630 spectrophotometer) σε κατάλληλο μήκος κύματος με ευχέρεια επιλογής στο αν θα γίνει αμέσως ή σε επόμενη χρονική στιγμή. Ανάλογα με τα προκαθορισμένα βήματα μετρήσεων λαμβάνονται 5 ml από κάθε δοχείο. Και σε αυτήν την περίπτωση η απορρόφηση μετατρέπεται σε συγκέντρωση μέσω της αντίστοιχης για κάθε φάρμακο καμπύλης αναφοράς.

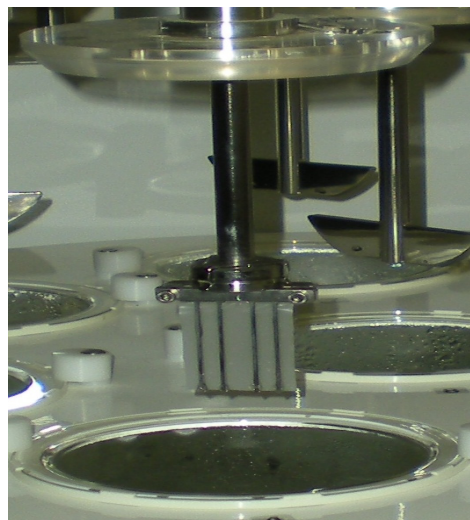
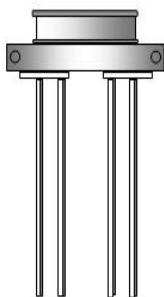


Σχήμα 4.12 Διάταξη αυτοματοποιημένης συσκευής διαλυτοποίησης στερεών φαρμακευτικών ουσιών.

Για την τοποθέτηση στερεών δειγμάτων, η εταιρεία προσφέρει ειδικά καλάθια στα οποία το φιλμ μπορεί να τοποθετηθεί χωρίς στήριξη. Μετά από προκαταρκτικά πειράματα, καταλήξαμε ότι για να ολοκληρώνονται τα πειράματα έκλυσης σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα (2-5 μέρες) έπρεπε να χρησιμοποιηθούν αρκετά λεπτά δείγματα (πάχους $< 130 \mu\text{m}$), τα οποία όμως, καθώς διογκώνονται κατά την διάρκεια της έκλυσης (ειδικότερα αυτά που περιέχουν μεγάλα ποσοστά PEG) έχουν την τάση να αναδιπλώνονται, με πιθανό κίνδυνο να μειώνεται η εκτεθειμένη στο νερό επιφάνεια. Για το λόγο αυτό, σχεδιάστηκε στο εργαστήριο και υλοποιήθηκε στο μηχανουργείο του Δημόκριτου ένα ειδικό εξάρτημα (Σχήμα 4.13) από ανοξείδωτο χάλυβα. Αυτό το εξάρτημα μπορεί να τοποθετηθεί αντί του καλαθιού στη ράβδο ανάδευσης και είναι σε θέση να στηρίζει μεμβράνες οποιουδήποτε πάχους. Με αυτό τον τρόπο ελαχιστοποιείται ο πειραματικός χρόνος αποδέσμευσης και ταυτόχρονα έχουμε τη δυνατότητα χειρισμού και μελέτης λεπτότερων μεμβρανών.



(α)



(β)

Σχήμα 4.13 (α) Εξάρτημα στήριξης λεπτών μεμβρανών που κατασκευάστηκε στο Δημόκριτο. (β) Το ίδιο εξάρτημα τοποθετημένο στην αυτοματοποιημένη διάταξη του Σχήματος 4.12.

4.4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. <http://www.momentive.com/Products/ShowTechnicalDataSheet.aspx?id=10333>
2. Stafie N., Stamatialis D.F., Wessling M., Effect of PDMS cross-linking degree on the permeation performance of PAN/PDMS composite nanofiltration membranes, *Separation and Purification Technology*, 2005, 45, 220–231.
3. Simpson T.R.E., Parbhoo B., Keddie J.L., The dependence of the rate of crosslinking in poly(dimethylsiloxane) on the thickness of coatings, *Polymer*, 2003, 44, 4829 – 4838.
4. Money N. P. Osmotic Pressure of Aqueous Polyethylene Glycols, *Plant. Physiol.* 1989, 91, 766 – 769
5. Sriamornsak P., Kennedy D. A., Effect of drug solubility on release behavior of calciumpolysaccharide gel-coated pellets, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2007, 32, 231 – 239.
6. Neau S. H., Howard M. A., Claudius J. S., Howard D. R., The effect of the aqueous solubility of xanthine derivatives on the release mechanism from ethylcellulose matrix tablets, *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, 179, 97 – 105.
7. Bustamante P., Navaro-Lupion J., Pena M. A., Escalera B., Hildebrand solubility parameter to predict drug release from hydroxypropyl methylcellulose gels, *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 414, 125 – 130.
8. Biagi G. L., Guerra M. C., Barbaro A. M., Barbieri S., Recanatini M., Borea P. A., Pietrogrande M. C., Study of the lipophilic character of xanthine and adenosine derivatives. 1990, *Journal of Chromatography A*. 498, 179 – 190.
9. Heard C. M., Johnson S., Moss G., Thomas C. P., In vitro transdermal delivery of caffeine, theobromine, theophylline and catechin from extract of Guarana, *Paullinia Cupana*, *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 317, 26 – 31.
10. Grassi M., Zema L., Sangalli M. E., Maroni A., Giordano F., Gazzaniga A., Modeling of drug release from partially coated matrices made of a high viscosity HPMC, *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 276, 107 – 114.

11. Ratsimbazafy V., Bourret E., Duclos R., Brossard C., Rheological behavior of drug suspensions in Gelucire mixtures and proxyphylline release from matrix hard gelatin capsules, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1999, 48, 247 – 252.
12. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
13. Wu L., Brazel C. S., Modifying the release of proxyphylline from PVA hydrogels using surface crosslinking, *International Journal of Pharmaceutics*, 2008, 349, 144 – 151.
14. Martin A., Paruta A. N., Adjei A., Extended Hildebrand solubility approach: Methylxanthines in mixed solvents, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1981, 10, 1115 – 1120.
15. Dias M., Hadgraft J., Lane M. E., Influence of membrane–solvent–solute interactions on solute permeation in model membranes, *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, 336, 108 – 114.
16. Yalkowsky S. H., Valvani S. C., Solubility and Partitioning I: Solubility of Nonelectrolytes in Water, *J. Pharm. Sci.*, 1980, 69, 912 – 922.
17. Jain N., Yalkowsky S. H., Estimation of the Aqueous Solubility I: Application to Organic Nonelectrolytes, *J. Pharm. Sci.*, 2001, 90, 234 – 252.
18. Sauerbrunn S., Crowe B., Reading M. Modulated Differential Scanning Calorimetry, TA instruments.
19. Kissinger H. E, Reaction Kinetics in Differential Thermal Analysis, *Analytical Chemistry*, 1957, 29, 1702 – 1706.
20. Lopez L.M., Cosgrove A.B., Hernandez-Ortiz J.P., Osswald T.A. Modeling the Vulcanization Reaction of Silicone Rubber. *Polym. Eng. Sci.* 2007, 7, 75 – 683.
21. Osawa T., Kinetic Analysis of Derivative Curves in Thermal Analysis, *Journal of Thermal Analysis*, 1970, 2, 301 – 324.

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΜΗΤΡΩΝ PDMS-PEG

Εισαγωγή

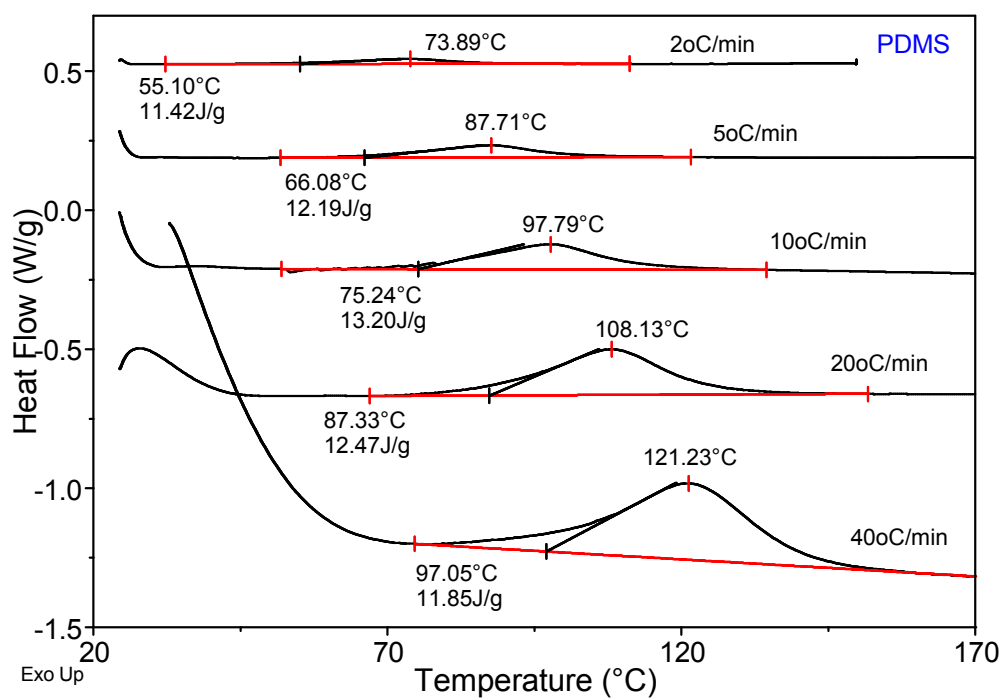
Σκοπός αυτού του τμήματος της διατριβής είναι η λεπτομερής μελέτη των ιδιοτήτων μεμβρανών PDMS, στις οποίες έχουν ενσωματωθεί διάφορα ποσοστά PEG με σκοπό την αύξηση της ροφητικής τους ικανότητας στο νερό. Η PEG, όπως έχει αναφερθεί, προστίθεται στο μίγμα των προπολυμερών και αναμιγνύεται με αυτά πριν ακολουθήσει η θέρμανση για τη δημιουργία του δικτυωμένου πολυμερούς. Για αυτό και η παρουσία της στο αρχικό στάδιο της ανάμιξης μπορεί να έχει επίδραση στην αντίδραση της δικτύωσης και συνακόλουθα στη διαμόρφωση του δικτύου του πολυμερούς και στις τελικές θερμικές και μηχανικές ιδιότητες των διαμορφωμένων μεμβρανών. Για το λόγο αυτό, η αντίδραση της δικτύωσης του PDMS και η επίδραση της PEG σε αυτήν μελετήθηκε με διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης. Τα πειραματικά αποτελέσματα έδωσαν σαφείς ενδείξεις ότι οι ιδιότητες των δικτυωμένων μεμβρανών επηρεάζονται από το ποσοστό της ενσωματωμένης PEG. Στη συνέχεια μελετήθηκε η ροφητική ικανότητα των μεμβρανών PDMS-PEG στο νερό και η εξάρτησή της από το ποσοστό ενσωμάτωσης της PEG. Για τη συσχέτιση των ιδιοτήτων των μεμβρανών, με διάφορα ποσοστά ενσωματωμένης PEG, με το αντίστοιχο μέτρο ελαστικότητας και τη ροφητική ικανότητα στο νερό έγινε ανάλυση των αποτελεσμάτων με κατάλληλα θεωρητικά μοντέλα).

5.1 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΚΤΥΩΣΗΣ ΤΗΣ PDMS ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΤΗΣ PEG ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ DSC

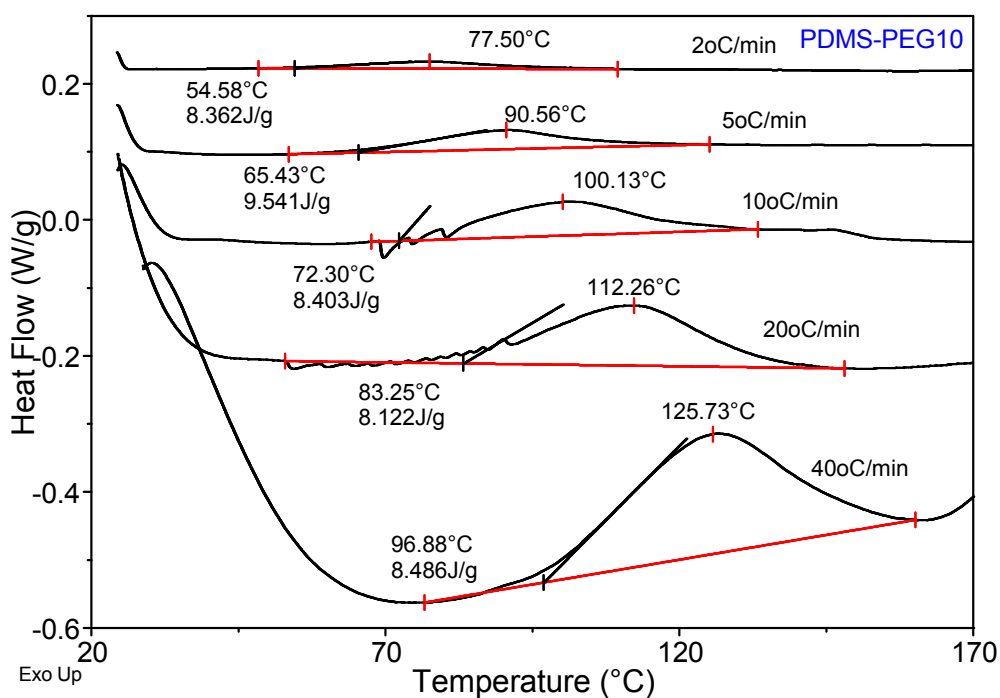
Όπως αναφέρθηκε και στο Κεφάλαιο 4 (παράγραφος 4.3.1.1) με τη χρήση της Διαφορικής Θερμιδομετρίας Σάρωσης (DSC) είναι δυνατή η εξαγωγή πληροφοριών για την αντίδραση της δικτύωσης της PDMS και πως αυτή επηρεάζεται από την παρουσία της PEG. Η PEG, όπως έχει αναφερθεί, προστίθεται στο μίγμα των προπολυμερών και αναμιγνύεται με αυτά πριν ακολουθήσει η θέρμανση για τη

δημιουργία του δικτυωμένου πολυμερούς. Για αυτό και η παρουσία της στο αρχικό στάδιο της ανάμιξης μπορεί να έχει επίδραση στην αντίδραση της δικτύωσης και επομένως στη διαμόρφωση του δικτύου του πολυμερούς και στις τελικές θερμικές και μηχανικές ιδιότητες των διαμορφωμένων μεμβρανών.

Για το σκοπό αυτό, μελετήθηκε η επίδραση της PEG σε ποσοστό 10% w/w στην αντίδραση της δικτύωσης της PDMS σε πέντε διαφορετικούς ρυθμούς θέρμανσης. Για κάθε ρυθμό θέρμανσης υπολογίστηκε η ενθαλπία που αντιστοιχεί στην εξώθερμη κορυφή της δικτύωσης, ΔH , καθώς και η θερμοκρασία, T_p , στο μέγιστο της εξώθερμης κορυφής. Ελήφθησαν τα θερμογραφήματα των μεμβρανών καθαρής PDMS και μεμβρανών που περιείχαν PEG 10% w/w σε ρυθμούς θέρμανσης 2, 5, 10, 20 και 40°C/min. Στις καμπύλες που ακολουθούν (Σχήμα 5.1), σημειώνεται η ενθαλπία ΔH της κορυφής που αντιστοιχεί στην αντίδραση της δικτύωσης καθώς και η θερμοκρασία στο μέγιστο αυτής της κορυφής.



(α)



(β)

Σχήμα 5.1 Θερμογραφήματα αντίδρασης δικτύωσης με πέντε διαφορετικούς ρυθμούς θέρμανσης για την (α) καθαρή PDMS και (β) PDMS-PEG10. Σε κάθε θερμογράφημα σημειώνεται ο ρυθμός θέρμανσης, η θερμοκρασία έναρξης της εξώθερμης κορυφής της αντίδρασης δικτύωσης, η θερμοκρασία T_p και η ενθαλπία της αντίδρασης, ΔH . Οι καμπύλες έχουν μετατοπιστεί στον άξονα ψ για λόγους ευκρίνειας.

Στους Πίνακες 5.1 και 5.2 που ακολουθούν παρουσιάζονται οι τιμές των προαναφερθέντων μεγεθών που προκύπτουν από τα θερμογραφήματα του Σχήματος 5.1.

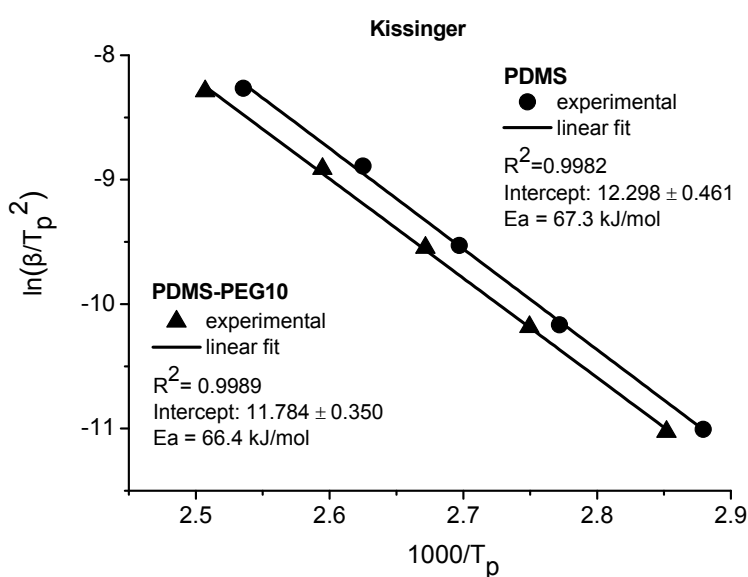
Πίνακας 5.1. Μεγέθη καταγεγραμμένα από τα θερμογράφηματα του μίγματος των προπολυμερών της καθαρής PDMS (Σχήμα 5.1α)

Ρυθμός θέρμανσης β ($^{\circ}\text{C}/\text{min}$)	Μάζα δείγματος (mg)	T_p ($^{\circ}\text{C}$)	Ενθαλπία αντίδρασης, ΔH (J/g)
2	10.9	73.9	11.4
5	12.8	87.7	12.2
10	12.0	97.8	13.2
20	10.0	108.1	12.5
40	11.4	121.2	11.9

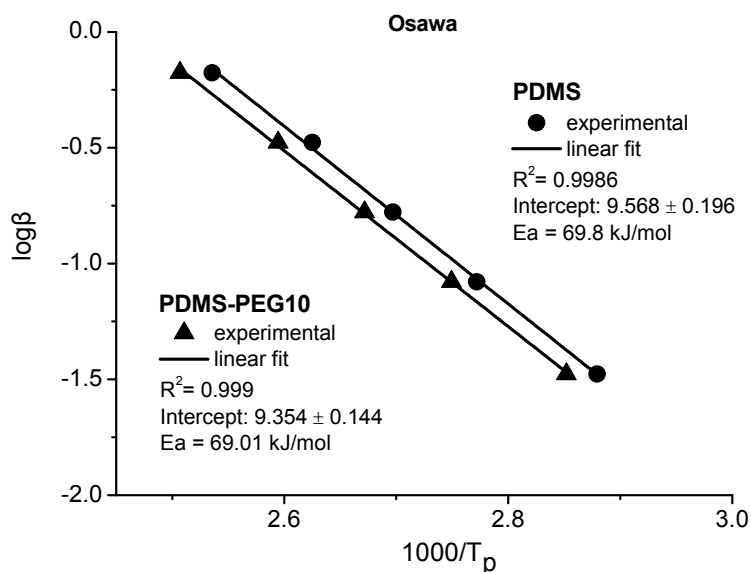
Πίνακας 5.2. Μεγέθη καταγεγραμμένα από τα θερμογραφήματα του μίγματος των προπολυμερών την PDMS παρουσία PEG 10% w/w (Σχήμα 5.1β). Η ενθαλπία αντίδρασης ΔH έχει αναχθεί ως προς τη μάζα της PDMS.

Ρυθμός θέρμανσης β ($^{\circ}\text{C}/\text{min}$)	Μάζα δείγματος (mg)	T_p ($^{\circ}\text{C}$)	Ενθαλπία αντίδρασης, ΔH (J/g)
2	13.4	77.5	9.3
5	12.5	90.6	10.6
10	12.4	100.9	9.3
20	12.4	112.3	9.02
40	12.3	125.7	9.4

Βάσει της εξίσωσης του Kissinger (4.7) το διάγραμμα $\ln(\beta/T_p^2)$ συναρτήσει του αντιστρόφου της μέγιστης θερμοκρασίας, $1/T_p$, είναι γραμμικό και από την κλίση του προσδιορίζεται η ενέργεια ενεργοποίησης, E_a , ανεξαρτήτως της τάξης της αντίδρασης της δικτύωσης. Αντίστοιχα, σύμφωνα με την εξίσωση του Osawa (4.8) το διάγραμμα $\log \beta$ ως προς το $1/T_p$ είναι γραμμικό και από την κλίση προσδιορίζεται η E_a . Τα διαγράμματα που κατασκευάστηκαν σύμφωνα με τις εξισώσεις των Kissinger και Osawa σε συνδυασμό με τα δεδομένα των Πινάκων 5.1 και 5.2 παρουσιάζονται στο Σχήμα 5.2α και 5.2β αντίστοιχα. Η γραμμική προσαρμογή των πειραματικών δεδομένων είναι ικανοποιητική σε όλες τις περιπτώσεις με $R^2 > 0.99$.



(α)



(β)

Σχήμα 5.2 Διαγράμματα (α) Kissinger και (β) Osawa για την αντίδραση της δικτύωσης του μίγματος των προπολυμερών της καθαρής PDMS (●) και του ίδιου μίγματος παρουσία PEG 10% w/w (▲), με πέντε διαφορετικούς ρυθμούς θέρμανσης. Οι ευθείες παριστούν την γραμμική προσαρμογή των πειραματικών δεδομένων για κάθε σύστημα, και από την κλίση που προκύπτει υπολογίζεται η ενέργεια ενεργοποίησης, E_a της αντίδρασης δικτύωσης.

- Από το Σχήμα 5.1 και τους Πίνακες 5.1 και 5.2 παρατηρούμε πως για κάθε ένα από τα μίγματα (PDMS ή PDMS-PEG10), η θερμοκρασία T_p , που αντιστοιχεί στην αντίδραση της δικτύωσης, αυξάνεται αυξανόμενου του ρυθμού θέρμανσης, με αποτέλεσμα και για τα δυο συστήματα η T_p , για ρυθμό θέρμανσης $\beta=40^\circ\text{C/min}$ να είναι κατά $\sim 50^\circ\text{C}$ μεγαλύτερη από ότι για $\beta=2^\circ\text{C/min}$.
- Για τον ίδιο ρυθμό θέρμανσης η θερμοκρασία T_p που αντιστοιχεί στην αντίδραση της δικτύωσης, είναι μεγαλύτερη στην περίπτωση του μίγματος PDMS-PEG10 σε σχέση με το μίγμα της PDMS κατά $3.5 - 5^\circ\text{C}$.
- Επιπροσθέτως, από τους Πίνακες 5.1 και 5.2 προκύπτει πως η θερμότητα που εκλύεται κατά την αντίδραση της δικτύωσης είναι ανεξάρτητη από τον ρυθμό θέρμανσης για κάθε ένα από τα δυο μίγματα και είναι μικρότερη για το μίγμα PDMS-PEG10, υποδεικνύοντας μικρότερο βαθμό μετατροπής. Οι υψηλότερες τιμές T_p και οι μικρότερες τιμές ΔH , που λαμβάνονται στην περίπτωση που το μίγμα των προπολυμερών Α και Β της PDMS δικτυώνεται παρουσία της PEG,

είναι μια σαφής ένδειξη πως η PEG έχει παρεμποδιστική επίδραση στη δημιουργία του δικτύου της PDMS.

- Από τις κλίσεις των ευθειών του Σχήματος 5.2 και με τη βοήθεια των εξισώσεων (4.7) και (4.8) προκύπτουν οι τιμές για την ενέργεια ενεργοποίησης E_a . Και οι δύο μέθοδοι (Kissinger και Osawa) δίνουν περίπου την ίδια τιμή για την ενέργεια ενεργοποίησης της αντίδρασης της δικτύωσης της καθαρής PDMS και της αντίδρασης δικτύωσης της PDMS παρουσία PEG 10% w/w. Οι τιμές αυτές για την ενέργεια ενεργοποίησης E_a είναι σε μια σχετική συμφωνία με τιμές της βιβλιογραφίας. Συγκεκριμένα οι Hong και Lee¹ υπολόγισαν ενέργεια ενεργοποίησης E_a για εμπορική PDMS που δικτυώνεται με αντίδραση προσθήκης ίση με $\sim 109 \text{ kJ/mol}$.
- Η τεταγμένη επί την αρχή των αξόνων των Σχημάτων 5.2α και 5.2β που προκύπτει από την γραμμική προσαρμογή είναι και στα δυο διαγράμματα μικρότερη στην περίπτωση του PDMS-PEG10. Το αποτέλεσμα αυτό συνδέεται με το γεγονός ότι για κάθε ρυθμό θέρμανσης, η T_p είναι μεγαλύτερη για PDMS-PEG10 (Σχήμα 5.1) από ότι για την καθαρή PDMS.

Συνοπτικώς, η θερμιδομετρική μελέτη παρέχει σαφείς ενδείξεις για την παρεμποδιστική δράση της PEG στην δικτύωση της PDMS.

5.2 ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ PDMS-PEG – ΜΕΛΕΤΗ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑΣ ΣΑΡΩΣΗΣ

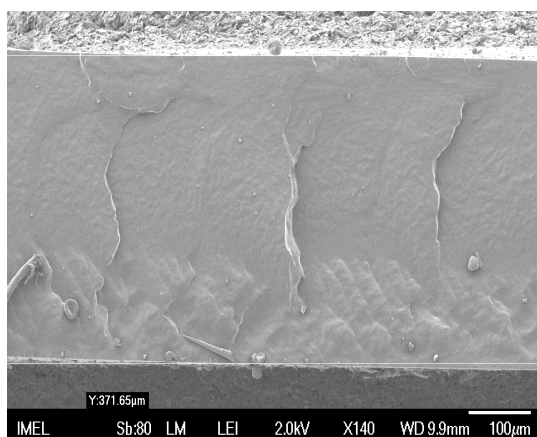
Εισαγωγή

Οι φωτογραφίες SEM των αρχικών μεμβρανών που περιείχαν πολυαιθυλενογλυκόλη σε διάφορα ποσοστά παρέχει πληροφορίες σχετικά με τα μεγέθη και την κατανομή της πολυαιθυλενογλυκόλης μέσα στη μεμβράνη ελαστομερούς σιλικόνης. Ελήφθησαν φωτογραφίες της διατομής όλων των τύπων μεμβρανών τόσο στην αρχική τους μορφή όσο και μετά την έκλυση της PEG σε χλωροφόρμιο. Η μελέτη των εκπλυμένων πολυμερικών μεμβρανών, με τη χρήση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σάρωσης βοηθάει στην άμεση παρατήρηση των

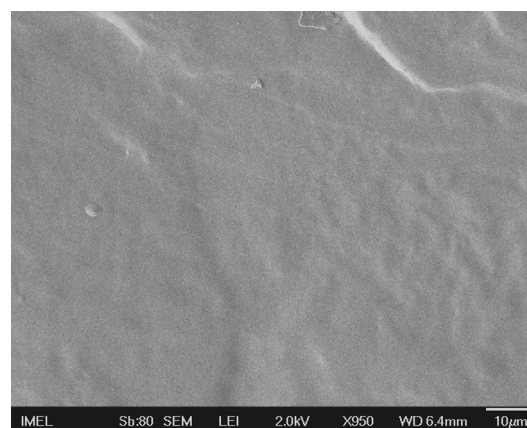
περιοχών που αρχικά περιείχαν PEG, με σκοπό την καταγραφή του μεγέθους, του σχήματος και της διασποράς αυτής της φάσης. Επιπροσθέτως, η σύγκριση αυτών των φωτογραφιών με τις αντίστοιχες φωτογραφίες των αρχικών (μη εκπλυμένων) μεμβρανών, προσφέρει μια εικόνα για τις μεταβολές που προέκυψαν από τη διαδικασία της έκπλυσης καθώς και πληροφορίες για το μέγεθος και την κατανομή της φάσης της PEG.

Οι διατομές ελήφθησαν με θραύση των μεμβρανών μετά από ψύξη σε υγρό άζωτο. Στο παρόν Κεφάλαιο παρατίθενται αντιπροσωπευτικές φωτογραφίες των βασικών τύπων μεμβρανών που εξετάστηκαν.

Φωτογραφίες SEM

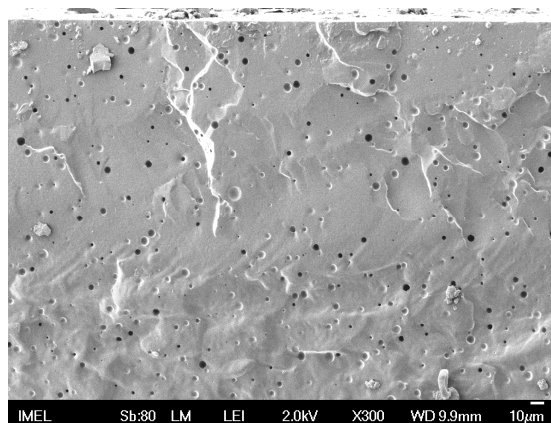


(α)

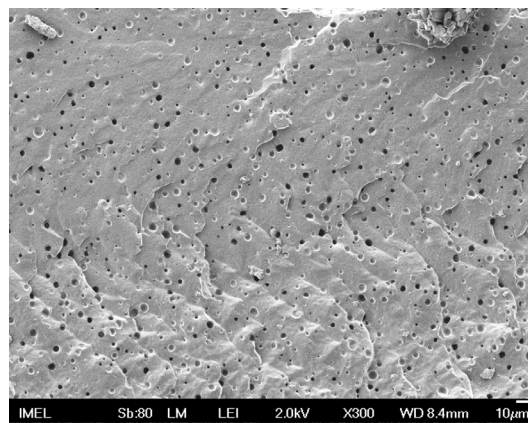


(β)

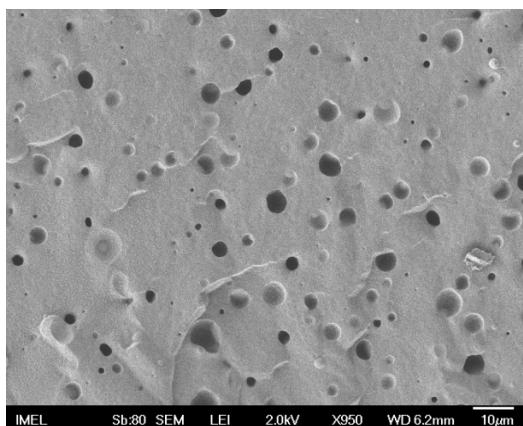
Σχήμα 5.3 Φωτογραφίες SEM διατομής μεμβράνης πολυδιμεθυλοσιλοξάνης (PDMS) απουσία του υδρόφιλου προσθέτου (PEG) σε δύο μεγεθύνσεις.



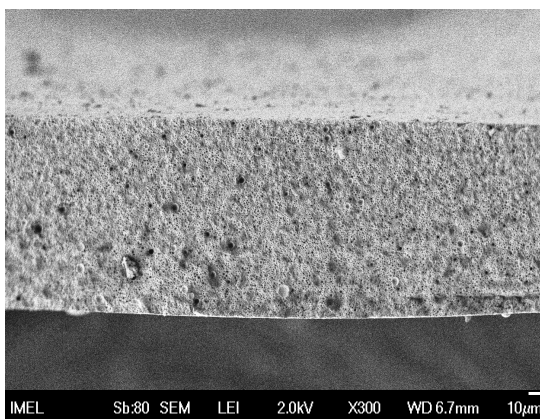
(α)



(β)

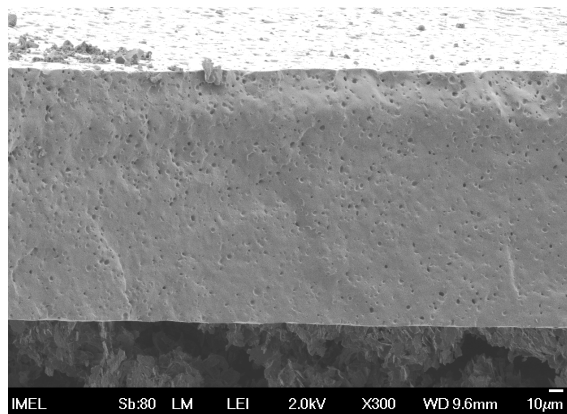


(γ)

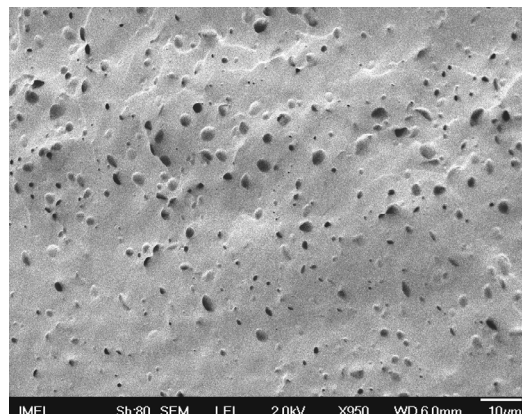


(δ)

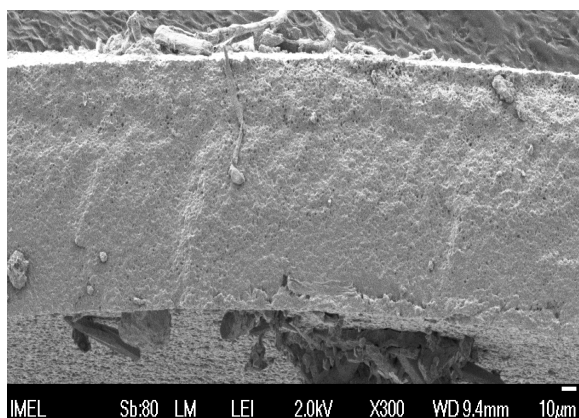
Σχήμα 5.4 Φωτογραφίες SEM διατομής μεμβρανών PDMS με διάφορα ποσοστά PEG, (α) 5% w/w, (β), (γ) 10% w/w σε δύο διαφορετικές μεγεθύνσεις και (δ) 30% w/w πριν την έκλυση της PEG σε χλωροφόρμιο.



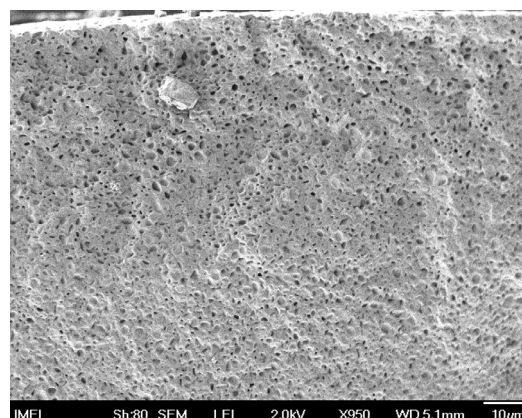
(α)



(β)



(γ)



(δ)

Σχήμα 5.5 Φωτογραφίες SEM διατομής μεμβρανών PDMS μετά την έκλυση της PEG σε χλωροφόρμιο (α), (β) 10% w/w PEG και (γ), (δ) 30% w/w PEG σε δύο διαφορετικές μεγεθύνσεις.

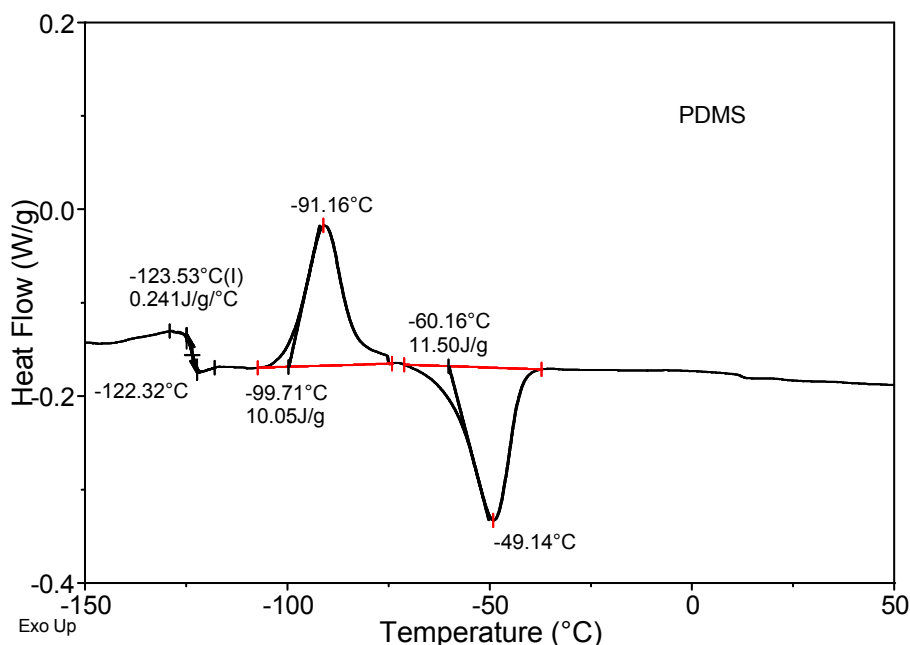
Από τις παραπάνω φωτογραφίες και τη μεταξύ τους σύγκριση μπορούν να εξαχθούν τα εξής συμπεράσματα:

- Η PEG αποτελεί διακριτή φάση μέσα στη μήτρα της PDMS υπό τη μορφή σφαιρικών εγκλεισμάτων τα οποία είναι ομοιόμορφα κατανεμημένα στην PDMS και έχουν διάμετρο από 4 έως 8 μm . Επιπλέον όπως φαίνεται από τις φωτογραφίες μικρής μεγέθυνσης (α) και (β) του Σχήματος 5.4 όπου αποτυπώνονται οι διατομές σε όλο το πάχος του φιλμ ($\sim 353 \mu\text{m}$ και $335 \mu\text{m}$ αντίστοιχα), η PEG έχει καλή διασπορά στο εσωτερικό της PDMS. Αυτό σημαίνει ότι κατά την διάρκεια σχηματισμού της μεμβράνης δεν υπήρξε καθίζηση της φάσης της PEG λόγω της μεγαλύτερης πυκνότητας της σε σχέση με τα άλλα συστατικά του μίγματος δικτύωσης, ούτε και φαινόμενα μετανάστευσης προς μια από τις δύο επιφάνειες λόγω μη συμβατότητας και διαφοράς υδροφιλικότητας. Επίσης καθώς αυξάνεται το ποσοστό της ενσωματωμένης PEG, παρατηρούμε αύξηση και του αριθμού των οπών οι οποίες οφείλονται στην παρουσία της PEG στην PDMS. Τέλος, η παρουσία της PEG σε ποσοστό 30% w/w φαίνεται πως αλλοιώνει τη μορφολογία της μεμβράνης.
- Οι φωτογραφίες των μεμβρανών στις οποίες είχε προηγηθεί η έκπλυση της PEG σε χλωροφόρμιο έδειξαν ότι μετά την απομάκρυνση της PEG οι σφαιρικές κοιλότητες που απομένουν έχουν μικρότερο μέγεθος. Η συρρίκνωση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στην ελαστομερή φύση της μήτρας PDMS. Σε κάθε περίπτωση, πάντως, οι οπές δεν επουλώνεται πλήρως μετά την έκπλυση της PEG, αφήνοντας μόνιμες παραμορφώσεις στην πολυμερική μήτρα.

5.3 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΔΙΚΤΥΩΜΕΝΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗΣ ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑΣ ΣΑΡΩΣΗΣ

Τα θερμογραφήματα των δικτυωμένων μεμβρανών με διάφορα ποσοστά PEG ελήφθησαν με στόχο να προσδιορισθεί η επίδραση της PEG στις θερμικές μεταπτώσεις της PDMS όπως και η φυσική κατάσταση (κρυσταλλική ή άμορφη) της PEG μέσα στην μεμβράνη.

Για την καθαρή δικτυωμένη πολυδιμεθυλοσιλοξάνη που προέκυψε μετά την ανάμιξη των δύο συστατικών RTV-A και RTV-B σε αναλογία 10:1 w/w ελήφθη το ακόλουθο θερμογράφημα. (Σχήμα 5.6)



Σχήμα 5.6 Θερμογράφημα DSC για μεμβράνη PDMS με ρυθμό θέρμανσης 10°C/min

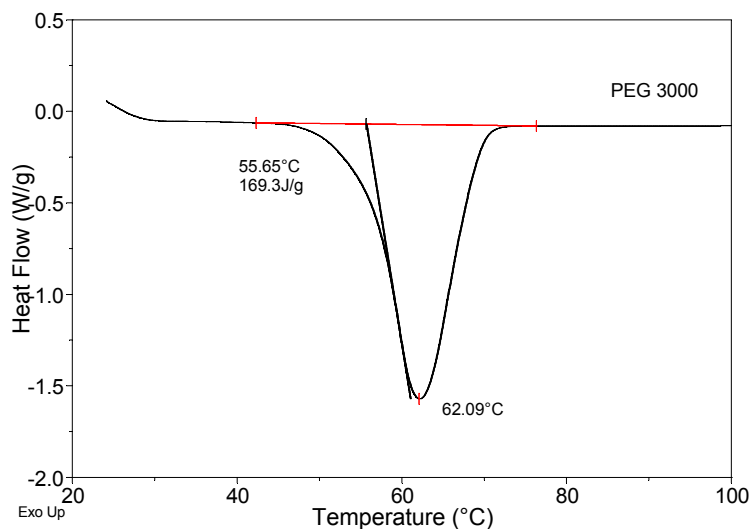
Οι μεταβάσεις που παρατηρήθηκαν είναι οι εξής:

1. Μετάβαση υαλώδους μετάπτωσης σε θερμοκρασία $T_g = -123.5^\circ\text{C}$ με $\Delta C_p = 0.24 \text{ J/g}^\circ\text{C}$.
2. Εξώθερμη κορυφή, σε θερμοκρασία -91.2°C με $\Delta H_c = 10.05 \text{ J/g}$. Η μετάβαση αυτή αντιστοιχεί στην εν ψυχρώ κρυστάλλωση του πολυμερούς.
3. Ενδόθερμη κορυφή, σε θερμοκρασία -49.1°C με $\Delta H_m = 11.50 \text{ J/g}$. Η μετάβαση αυτή αντιστοιχεί στην καταστροφή της κρυσταλλικότητας του πολυμερούς.

Η μορφή των θερμογραφημάτων και οι αντίστοιχες τιμές συμπίπτουν με τιμές της βιβλιογραφίας^{2,3,4,5}.

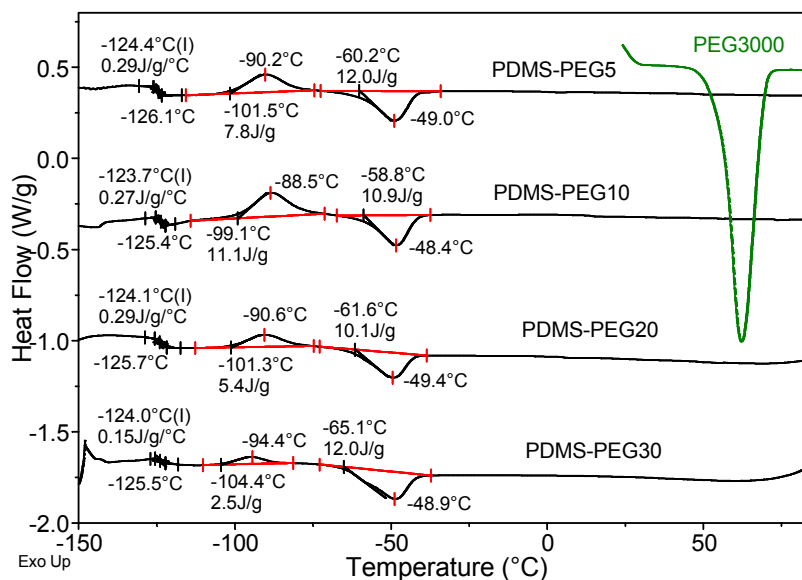
Στο Σχήμα 5.7 παρουσιάζεται και το θερμογράφημα της καθαρής PEG που εμφανίζει μια οξεία ενδόθερμη κορυφή τήξεως στους 62.1°C ^{6,7} με ενθαλπία τήξεως $\Delta H = 169.3$

J/g. Με βάση την ενθαλπία τήξεως της 100% κρυσταλλικής PEG η οποία είναι 197 J/g^{6,7}, η κρυσταλλικότητα της καθαρής PEG-3000 υπολογίστηκε σε 85.9%.



Σχήμα 5.7 Θερμογράφημα DSC της καθαρής PEG-3000

Τα θερμογραφήματα μεμβρανών που περιείχαν PEG σε διαφορετικά ποσοστά ενσωμάτωσης, παρουσιάζονται στο Σχήμα 5.8.



Σχήμα 5.8 Θερμογράφηματα DSC των μεμβρανών PDMS που περιείχαν PEG σε διάφορα ποσοστά. Το θερμογράφημα DSC της καθαρής PEG παρουσιάζεται με την πράσινη γραμμή. Οι καμπύλες έχουν μετατοπιστεί στον άξονα ψ για λόγους ευκρίνειας.

Οι τιμές για τις θερμικές μεταπτώσεις παρουσία της PEG στις μεμβράνες PDMS-PEG συνοψίζονται στον Πίνακα 5.3.

Πίνακας 5.3 Θερμικές μεταπτώσεις των μεμβρανών PDMS-PEG

<i>Μεμβράνη</i>	<i>Θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης, T_g ($^{\circ}\text{C}$)</i>	<i>Θερμοκρασία ψυχρής κρυστάλλωσης, T_c ($^{\circ}\text{C}$)</i>	<i>Ενθαλπία ψυχρής κρυστάλλωσης, ΔH_c (J/g)</i>	<i>Θερμοκρασία Τήξης, T_m ($^{\circ}\text{C}$)</i>	<i>Ενθαλπία τήξης, ΔH_m (J/g)</i>
PDMS-PEG5	-124.4	-90.2	7.8	-60.2	12
PDMS-PEG10	-123.7	-88.5	11.1	-58.8	10.9
PDMS-PEG20	-124.1	-90.6	5.4	-61.6	10.1
PDMS-PEG30	-124	-94.4	2.5	-65.1	12

Από τα θερμογραφήματα του παραπάνω σχήματος και τις τιμές του πίνακα 5.3 προκύπτει πως η παρουσία της PEG δεν επηρεάζει το σημείο υαλώδους μετάπτωσης της καθαρής PDMS. Αντίθετα αυξανόμενου του ποσοστού της PEG η ενθαλπία ψυχρής κρυστάλλωσης της PDMS μειώνεται ενώ η τήξη παραμένει περίπου σταθερή. Αυτό ενδεχομένως να συμβαίνει γιατί το δίκτυο της PDMS είναι πιο ατελές παρουσία της PEG (όπως διαπιστώθηκε από τα πειράματα DSC, Παράγραφος 5.1) και υπάρχει ευχέρεια μέρος της PDMS να κρυσταλλώνεται κατά τη διαδικασία της ψύξης⁴.

Με βάση το θερμογράφημα της καθαρής κρυσταλλικής PEG, είναι προφανές πως δεν υπάρχει ένδειξη κρυσταλλικής PEG μέσα στις μεμβράνες PDMS-PEG ακόμα και σε αυτές που περιείχαν μεγάλα ποσοστά ενσωματωμένης PEG. Αυτό το αποτέλεσμα είναι ερμηνεύσιμο αν λάβουμε υπόψιν μας ότι τα μόρια της PEG είναι σε υγρή μορφή κατά τη διάρκεια της διαμόρφωσης του δικτύου της PDMS, καθώς το μίγμα των προπολυμερών δικτυώνεται στους 100 $^{\circ}\text{C}$, θερμοκρασία μεγαλύτερη από τη θερμοκρασία τήξεως της PEG (62.1 $^{\circ}\text{C}$). Έτσι, όταν οι δικτυωμένες μεμβράνες ψύχονται αρκετά απότομα σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, δηλαδή αρκετά πιο χαμηλά από την θερμοκρασία κρυστάλλωσης της PEG^{7,8,9} (~40 $^{\circ}\text{C}$), η κρυστάλλωση των ενσωματωμένων μορίων PEG μπορεί να παρεμποδιστεί λόγω κινητικών ή στερεοχημικών περιορισμών.

5.4 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ PDMS-PEG – ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΤΑΥΡΟΔΕΣΜΩΝ

Για να εκτιμηθεί ο βαθμός δικτύωσης της PDMS στις διάφορες κατηγορίες μεμβρανών PDMS-PEG, έγιναν πειράματα διόγκωσης σε τολουόλιο το οποίο είναι καλός διαλύτης της πολυδιμεθυλοσιλοξάνης. Η διόγκωση της δικτυωμένης PDMS προσδιορίστηκε μετά την απομάκρυνση της πολυαιθυλενογλυκόλης και του τυχόν μη δικτυωμένου πολυμερούς με παρατεταμένη εξισορρόπηση σε χλωροφόρμιο (CHCl_3)¹⁰. Ο βαθμός διόγκωσης του πολυμερούς (q) υπολογίζεται από τη Σχέση 4.9 (βλέπε Πειραματικό μέρος, Παράγραφος 4.3.3) :

$$q = 1 + \frac{V_{\text{τολουόλιου}}}{V_{\text{PDMS}}} \quad (4.9)$$

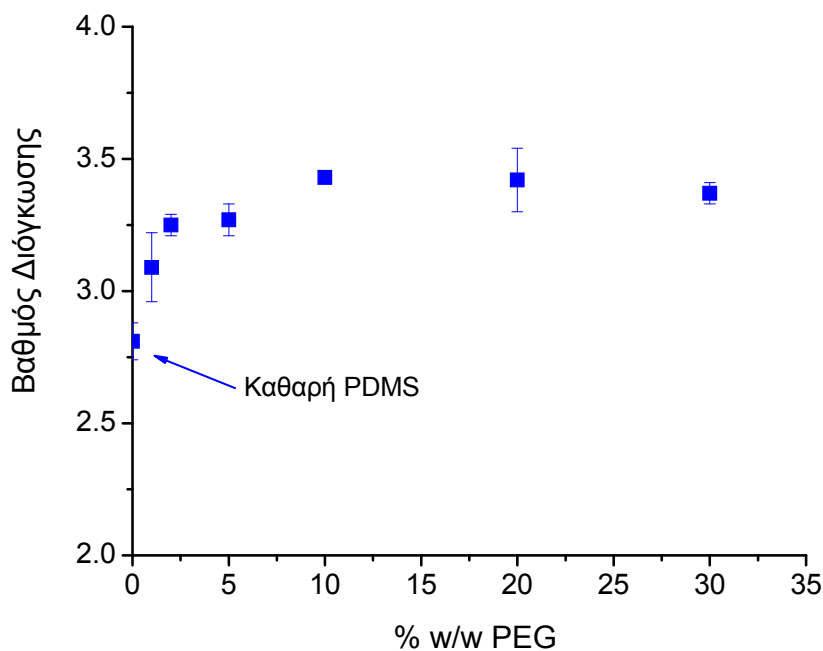
Όπου $V_{\text{τολουόλιου}}$ είναι ο όγκος του ροφούμενου διαλύτη (τολουόλιο) στη μεμβράνη και V_{PDMS} ο όγκος του καθαρού πολυμερούς. Οι όγκοι υπολογισθήκαν από την ζυγίσαις των μητρών πριν και μετά την εξισορρόπηση στο τολουόλιο με βάση την προσθετικότητα των όγκων και τις πυκνότητες των τολουολίου και PDMS, $d_{\text{τολουόλιου}} = 0.8669 \text{ g/cm}^3$ και $d_{\text{PDMS}} = 1.02 \text{ g/cm}^3$.

Στην περίπτωση των μεμβρανών που περιείχαν PEG προηγήθηκε έκπλυση σε χλωροφόρμιο για τουλάχιστον 3 ημέρες, ούτως ώστε να απομακρυνθεί η ποσότητα της PEG καθώς και της PDMS που δεν έχει δικτυωθεί. Στον Πίνακα 5.4 συνοψίζονται τα αποτελέσματα για την απώλεια μάζας που προέκυψε μετά την έκλυση της PEG (καθώς επίσης και των μη δικτυωμένων αλυσίδων της PDMS) σε χλωροφόρμιο καθώς επίσης και για το βαθμό διόγκωσης κατά την εξισορρόπηση σε τολουόλιο. Στο Σχήμα 5.9 παρατίθενται οι τιμές του Πίνακα 5.4 συναρτήσει του ποσοστού (% w/w) της ενσωματωμένης PEG στη μήτρα PDMS-PEG.

Από τα πειράματα διόγκωσης σε τολουόλιο (Πίνακας 5.4) έγινε μια ποσοτική εκτίμηση της πυκνότητας των σταυροδεσμών του δικτυωμένου πολυμερούς. Από τα αποτελέσματα επιβεβαιώνεται η ατελής δικτύωση του δικτύου της PDMS παρουσία της PEG.

Πίνακας 5.4 Αποτελέσματα πειραμάτων διόγκωσης σε τολουόλιο

Μεμβράνη	Απώλεια βάρους % w/w μετά την έκπλυση σε CHCl ₃	Βαθμός διόγκωσης, q
PDMS	4.12 ± 0.74	2.81 ± 0.07
PDMS-PEG1	5.11 ± 0.12	3.09 ± 0.13
PDMS-PEG2	5.75 ± 0.46	3.25 ± 0.04
PDMS-PEG5	5.24 ± 1.59	3.27 ± 0.06
PDMS-PEG10	13.45 ± 0.14	3.43 ± 0.01
PDMS-PEG20	22.14 ± 0.38	3.42 ± 0.12
PDMS-PEG30	33.42 ± 0.40	3.37 ± 0.04

**Σχήμα 5.9** Τιμές του βαθμού διόγκωσης q σε τολουόλιο συναρτήσει του αρχικού ποσοστού % w/w της ενσωματωμένης PEG στη μήτρα PDMS-PEG.

Για τον υπολογισμό του μοριακού βάρους μεταξύ δύο σταυροδεσμών (M_C) χρησιμοποιείται η Σχέση 2.11 των Flory-Rehner¹¹:

$$\frac{\rho_P}{M_C} = - \frac{[\ln(1-v_P) + v_P + \chi v_P^2]}{\bar{V}_S(v_P^{1/3} - \frac{v_P}{2})} \quad (2.11)$$

όπου v_P είναι το κλάσμα όγκου του πολυμερούς στο διογκωμένο πλέγμα (ίσο με το

αντίστροφο του συντελεστή διόγκωσης q), χ η παράμετρος αλληλεπίδρασης Flory-Huggins για το σύστημα πολυμερές – διαλύτη, $\bar{V}_s$ ο γραμμομοριακός όγκος του διαλύτη (για το τολουόλιο $106.28 \text{ cm}^3/\text{mol}$) και M_C το μοριακό βάρος των τμημάτων της αλυσίδας μεταξύ των συνδέσεων διασταύρωσης και με την παραδοχή πως δεν υπάρχουν ατέλειες πλέγματος. Η παράμετρος χ υπολογίζεται σύμφωνα με τη σχέση $\chi = \chi_1 + \chi_2 \nu_P$, όπου για το σύστημα PDMS-τολουόλιο $\chi_1 = 0.445$ και $\chi_2 = 0.297$ ¹².

Από τα δεδομένα του Πίνακα 5.4 και την Σχέση 2.11 προσδιορίστηκε το μέσο μοριακό βάρος μεταξύ των σταυροδεσμών του καθαρού πολυμερούς $M_{C,PDMS} \approx 4000 \text{ g/mol}$. Επεκτείνοντας τους υπολογισμούς και στις υπόλοιπες μεμβράνες που περιείχαν διάφορα ποσοστά PEG, υπολογίστηκαν τα μέσα μοριακά βάρη μεταξύ των σταυροδεσμών των μεμβρανών M_C και οι λόγοι $M_C / M_{C,PDMS}$ και τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 5.5 Εκτίμηση μέσου μοριακού βάρους μεταξύ σταυροδεσμών (M_C) με βάση τη Σχέση 2.11.

Μεμβράνη	$M_C \text{ (g/mol)}$ (Σχέση 2.11)	$M_C / M_{C,PDMS}$
PDMS	4042 ± 298	1
PDMS-PEG1	5322 ± 627	1.32
PDMS-PEG2	6109 ± 206	1.51
PDMS-PEG5	6213 ± 311	1.54
PDMS-PEG10	7043 ± 55	1.74
PDMS-PEG20	7017 ± 655	1.74
PDMS-PEG30	6739 ± 215	1.67

Βάσει των αποτελεσμάτων μπορούν να γίνουν οι εξής παρατηρήσεις:

- Η τιμή του βαθμού διόγκωσης για την καθαρή PDMS είναι 2.81 ± 0.07 και η απώλεια βάρους εξαιτίας της απομάκρυνσης του μη δικτυωμένου υλικού είναι $4.12 \pm 0.74 \text{ \%w/w}$. Οι τιμές αυτές βρίσκονται σε συμφωνία με τιμές της βιβλιογραφίας. Οι Soulas et al¹³ για την ίδια εμπορική PDMS RTV 615 αλλά

διαφορετικό διαλύτη (εξάνιο) προσδιόρισαν τιμή βαθμού διόγκωσης $q=2.46$. Επιπροσθέτως, οι Stafie et al¹⁴ για την ίδια επίσης εμπορική πολυδιμεθυλοσιλοξάνη με διαφορετικές συνθήκες βουλκανισμού και διαφορετικό διαλύτη (εξάνιο) προσδιόρισαν τιμή βαθμού διόγκωσης ~ 4 .

- Η απώλεια βάρους στις μήτρες PDMS-PEG προκύπτει από δύο πηγές α) από την απομάκρυνση της PEG και β) από την απομάκρυνση των μη δικτυωμένων αλυσίδων της PDMS. Από τον Πίνακα 5.4 παρατηρείται πως γενικά η απώλεια βάρους στις μεμβράνες που περιέχουν PEG είναι 1 – 5 % υψηλότερη από την αρχικά ενσωματωμένη ποσότητα της PEG στη μήτρα. Αυτό αποτελεί μια ένδειξη ικανοποιητικής έκπλυσης της PEG στο χλωροφόρμιο.
- Στις μήτρες PDMS-PEG παρατηρείται ότι αυξάνεται η τιμή του βαθμού διόγκωσης ακόμα και σε πολύ μικρά ποσοστά PEG (1% w/w). Παρόλα αυτά, όπως φαίνεται τόσο από τις τιμές του Πίνακα 5.4 όσο και από το Σχήμα 5.9 η τιμή του βαθμού διόγκωσης αυξάνεται σταδιακά με την αύξηση της αρχικά ενσωματωμένης PEG μέχρι ποσοστού 10% w/w. Σε μεγαλύτερα ποσοστά ενσωματωμένης PEG η τιμή του βαθμού διόγκωσης παραμένει σχεδόν σταθερή.
- Η αύξηση του βαθμού διόγκωσης αποτελεί μια επιπλέον ένδειξη, εκτός από τα αποτελέσματα της θερμιδομετρίας, πως η παρουσία της PEG παρεμποδίζει τη δικτύωση της PDMS.
- Οι παρατηρήσεις αυτές ισχύουν και για τις τιμές των μέσων μοριακών βαρών μεταξύ σταυροδεσμών M_C και για τους λόγους $M_C / M_{C,PDMS}$. Συγκεκριμένα, η παρουσία της PEG (α) οδηγεί σε αύξηση των τιμών των λόγων $M_C / M_{C,PDMS}$ (β) η αύξηση αυτή είναι εμφανής από τα μικρά κιόλας ποσοστά PEG (1%) και (γ) για ποσοστά ενσωμάτωσης PEG μεγαλύτερα του 10% οι τιμές των λόγων παραμένουν πρακτικά σταθερές. Αυτό επιβεβαιώνει και το συμπέρασμα που εξήχθη από τα πειράματα διόγκωσης σε τολουόλιο, για την δημιουργία αραιότερου πλέγματος (μεγαλύτερο M_C) παρουσία της PEG.

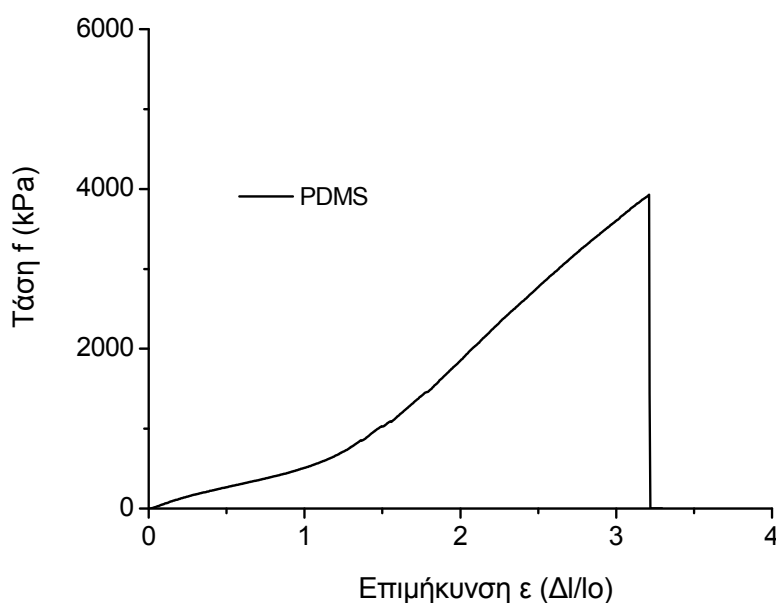
5.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ

Με τα πειράματα εφελκυσμού, που παρουσιάζονται στην παρούσα Παράγραφο χαρακτηρίστηκαν όλες οι κατηγορίες μεμβρανών με στόχο την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη συνεισφορά της PEG στις μηχανικές ιδιότητες του πολυμερικού μίγματος PDMS-PEG και ειδικότερα στο μέτρο ελαστικότητας E και την παραμόρφωση στη θραύση του υλικού. Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων μελετηθήκαν, εκτός από τις μεμβράνες με ενσωματωμένη PEG, και οι αντίστοιχες μεμβράνες στις οποίες είχε προηγηθεί η έκπλυση της PEG σε χλωροφόρμιο.

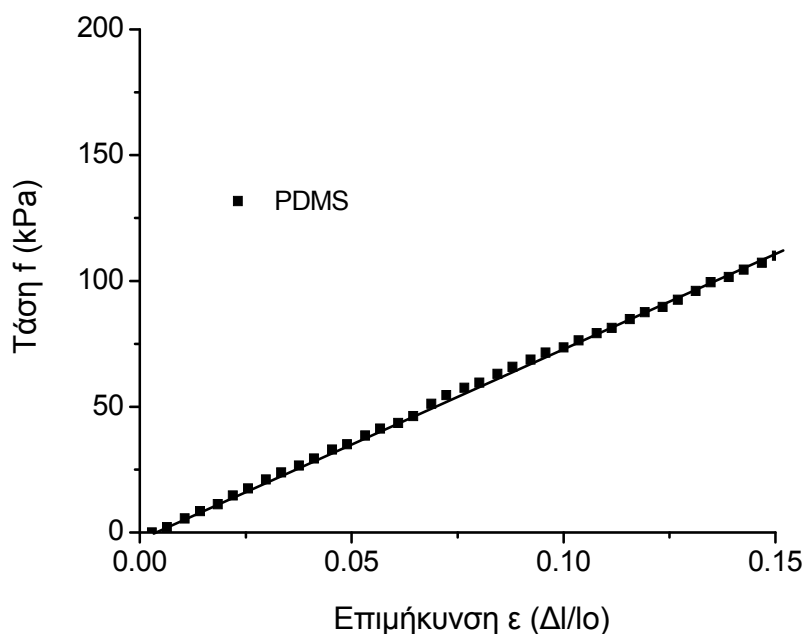
5.5.1 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΦΕΛΚΥΣΜΟΥ

Στο Σχήμα 5.10 που ακολουθεί παρατίθεται αντιπροσωπευτική καμπύλη τάσης f , συναρτήσει της ανηγμένης επιμήκυνσης, ϵ , για μεμβράνη PDMS καθώς και το αρχικό ευθύγραμμο τμήμα αυτής, από το οποίο υπολογίζεται το μέτρο ελαστικότητας.

Η καμπύλη του Σχήματος 5.10 έχει την χαρακτηριστική μορφή ελαστομερών σιλικόνης^{15,16,17}. Από την κλίση του αρχικού ευθύγραμμου τμήματος της καμπύλης (Σχήμα 5.10β) υπολογίζεται το μέτρο ελαστικότητας E . Επίσης από το σημείο θραύσης του υλικού υπολογίζεται η αντοχή στον εφελκυσμό.



(α)

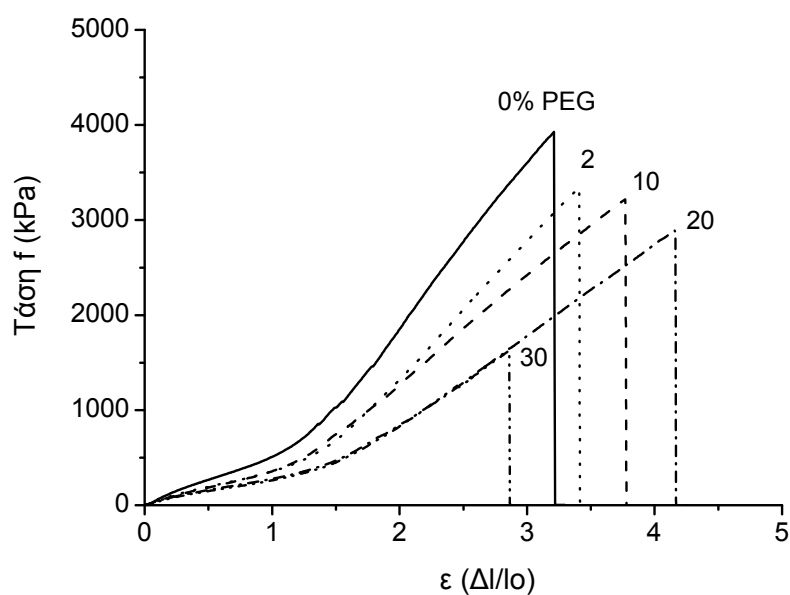


(β)

Σχήμα 5.10 (α) Καμπύλη τάσης, f , ως προς την ανηγμένη επιμήκυνση, ϵ , μεμβράνης PDMS (β) Σε μεγέθυνση το αρχικό ευθύγραμμο τμήμα της προηγούμενης καμπύλης από την κλίση του οποίου υπολογίζεται το μέτρο ελαστικότητας. Η γραμμική προσαρμογή είναι πολύ ικανοποιητική ($R^2 > 0.99$).

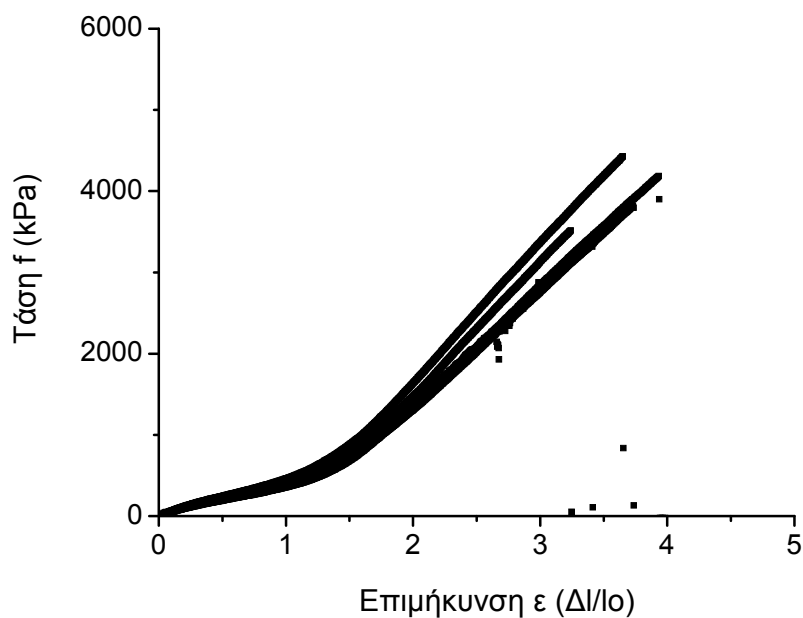
Στο Σχήμα 5.11 παρατίθενται αντιπροσωπευτικές καμπύλες τάσης f ως προς την ανηγμένη επιμήκυνση, ϵ , για τις μεμβράνες PDMS με διάφορα ποσοστά PEG. Για κάθε κατηγορία μεμβρανών ελέγχθηκαν τουλάχιστον 5 δείγματα και στο Σχήμα 5.12 παρουσιάζεται η επαναληψιμότητα των μετρήσεων για τις μεμβράνες PDMS-PEG2. Γενικά, η επαναληψιμότητα του αρχικού ευθυγράμμου τμήματος είναι ικανοποιητική ενώ για την παραμόρφωση στη θραύση υπάρχει μεγαλύτερη διασπορά.

Επίσης, πραγματοποιήθηκαν πειράματα εφελκυσμού στις εκπλυμένες από PEG μεμβράνες. Αντιπροσωπευτικές καμπύλες που παρουσιάζουν την επαναληψιμότητα αυτής της κατηγορίας παρουσιάζονται στο Σχήμα 5.13.

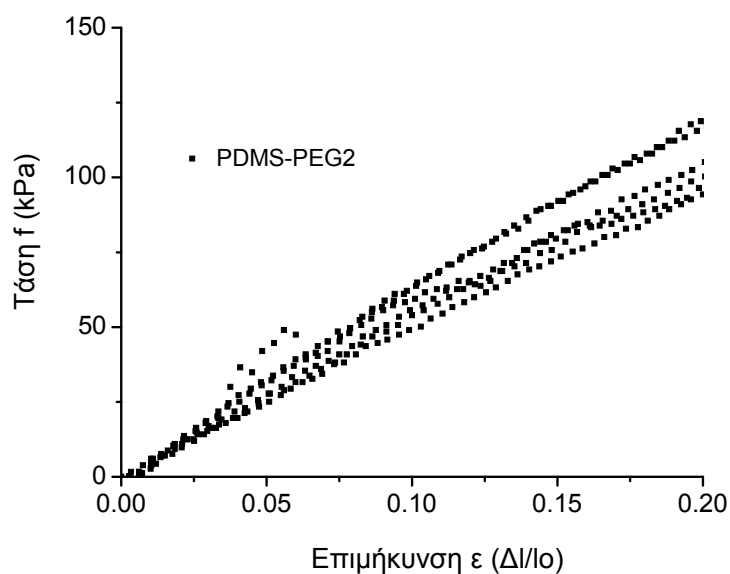


(α)

Σχήμα 5.11 (α) Χαρακτηριστικές καμπύλες τάσης, f , ως προς την ανηγμένη επιμήκυνση ϵ , μεμβρανών PDMS που περιείχαν PEG σε ποσοστά 0, 2, 10, 20 και 30 % w/w.

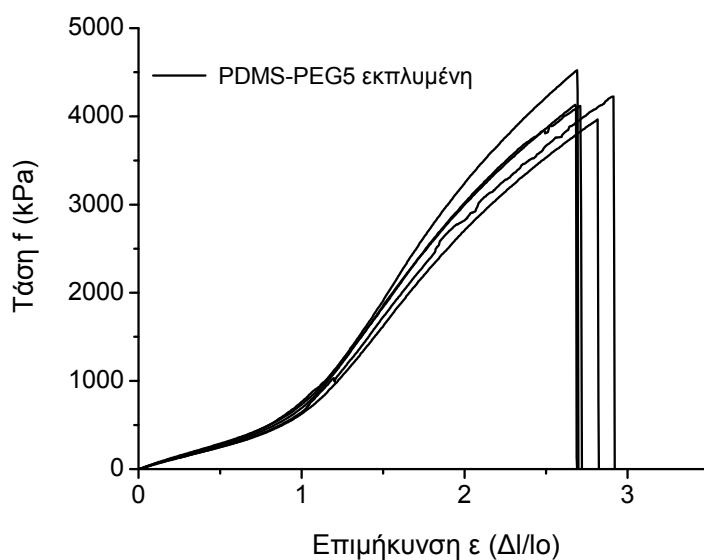


(α)



(β)

Σχήμα 5.12 Επαναληψιμότητα πειραμάτων εφελκυσμού των μεμβρανών PDMS-PEG2 (α) Καμπύλες τάσης, f , ως προς την ανηγμένη επιμήκυνση, ϵ (β) Αρχικό ευθύγραμμο τμήμα των παραπάνω καμπυλών, για τη μεμβράνη PDMS-PEG2.



Σχήμα 5.13 Αποτελέσματα πειραμάτων εφελκυσμού των εκπλυμένων PDMS-PEG5. Καμπύλες τάσης f ως προς την ανηγμένη επιμήκυνση ϵ .

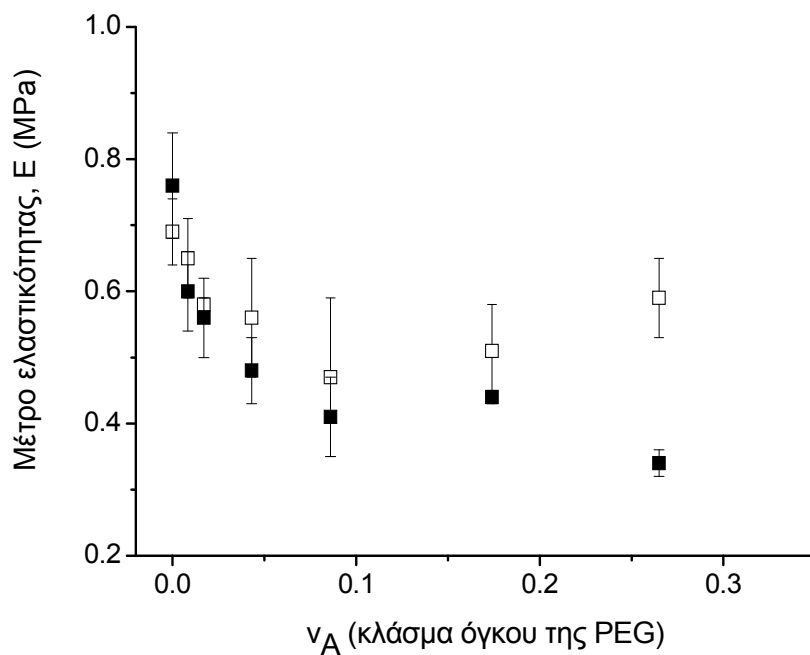
Στον Πίνακα 5.6 που ακολουθεί συμπεριλαμβάνονται οι τιμές του μέτρου ελαστικότητας, E , καθώς και οι τιμές της αντοχής στον εφελκυσμό του υλικού για τις μεμβράνες PDMS με ενσωματωμένη PEG και οι αντίστοιχες τιμές των εκπλυμένων μεμβρανών (με την προαναφερθείσα διαδικασία εξισορρόπησης των μεμβρανών σε CHCl_3 με αποτέλεσμα την έκπλυση της PEG). Να σημειωθεί ότι ο συστηματικός υπολογισμός της παραμόρφωσης στη θραύση των αρχικών ή των εκπλυμένων μεμβρανών δεν ήταν εφικτός λόγω μεγάλης διασποράς των τιμών.

Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 5.6 υπάρχει πολύ καλή επαναληψιμότητα των μετρήσεων για το μέτρο ελαστικότητας E (μικρές τιμές μεταβλητότητας) ενώ η επαναληψιμότητα των μετρήσεων δεν είναι τόσο καλή στην περίπτωση του υπολογισμού της αντοχής στον εφελκυσμό.

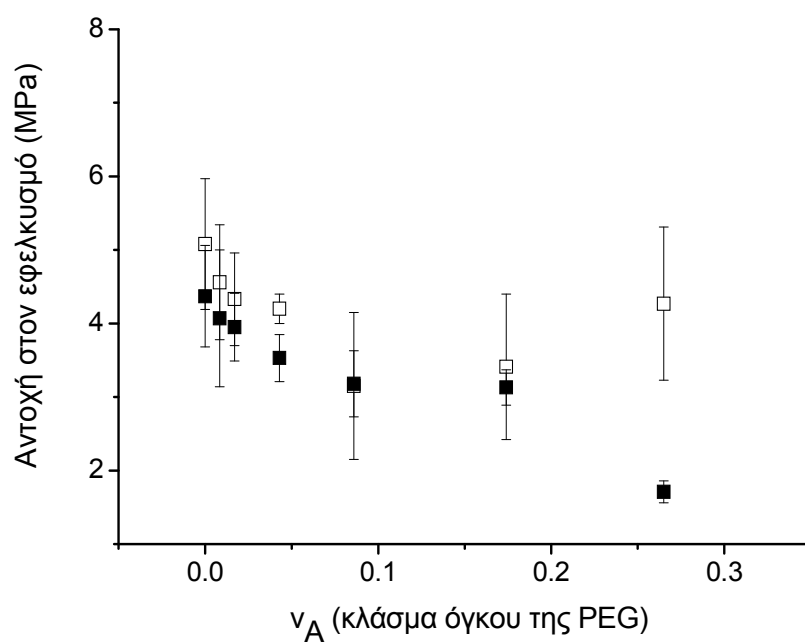
Πίνακας 5.6 Αποτελέσματα πειραμάτων εφελκυσμού.

Μεμβράνη	Αρχικές μήτρες με ενσωματωμένη PEG		Μήτρες μετά την έκπλυση της PEG	
	<i>Μέτρο</i>	<i>Αντοχή στον</i>	<i>Μέτρο</i>	<i>Αντοχή στον</i>
	<i>ελαστικότητας</i> E (MPa)	<i>εφελκυσμό</i> (MPa)	<i>ελαστικότητας</i> E (MPa)	<i>εφελκυσμό</i> (MPa)
PDMS	0.76 ± 0.08	4.37 ± 0.69	0.69 ± 0.05	5.08 ± 0.89
PDMS-PEG1	0.60 ± 0.06	4.07 ± 0.93	0.65 ± 0.06	4.56 ± 0.78
PDMS-PEG2	0.56 ± 0.06	3.95 ± 0.46	0.58 ± 0.01	4.33 ± 0.63
PDMS-PEG5	0.48 ± 0.05	3.53 ± 0.32	0.56 ± 0.09	4.20 ± 0.20
PDMS-PEG10	0.41 ± 0.06	3.18 ± 0.45	0.47 ± 0.12	3.15 ± 1.00
PDMS-PEG20	0.44 ± 0.01	3.13 ± 0.24	0.51 ± 0.07	3.41 ± 0.99
PDMS-PEG30	0.34 ± 0.02	1.71 ± 0.15	0.59 ± 0.06	4.27 ± 1.04

Επιπλέον από τα δεδομένα του Πίνακα 5.6 κατασκευάστηκαν τα ακόλουθα διαγράμματα της εξάρτησης του μέτρου ελαστικότητας E και της αντοχής στον εφελκυσμό από το κλάσμα όγκου της PEG που είχε ενσωματωθεί στη μεμβράνη, v_A .



(α)



(β)

Σχήμα 5.14 (α) Μέτρο ελαστικότητας και (β) αντοχή στον εφελκυσμό στην παραμόρφωση στη θραύση για τις αρχικές μήτρες με ενσωματωμένη την PEG (κλειστά σημεία) και για τις αντίστοιχες στις οποίες έχει εκπλυθεί η PEG (ανοιχτά σημεία) συναρτήσει του κλάσματος όγκου της PEG στη μήτρα.

Η τιμή του μέτρου ελαστικότητας της καθαρής PDMS προέκυψε ίση με 0.76 ± 0.08 MPa. Η τιμή αυτή βρίσκεται εντός των ορίων των αντίστοιχων βιβλιογραφικών τιμών. Συγκεκριμένα οι Lin et al¹⁸ για PDMS που δικτυώνεται με μηχανισμό συμπύκνωσης προσδιόρισαν τιμή μέτρου ελαστικότητας $E = 0.74$ MPa, οι Armani et al¹⁹ υπολόγισαν μέτρο ελαστικότητας για PDMS (RTV) σε αναλογία 10:1, $E = 0.75$ MPa και οι Vasilakos et al²⁰ για PDMS που δικτυώνεται με μηχανισμό συμπύκνωσης προσδιόρισαν $E = 1.2$ MPa.

Σχετικά με την επίδραση του ποσοστού της έγκλειστης PEG στη μηχανική συμπεριφορά των μεμβρανών PDMS-PEG, από τα δεδομένα του Σχήματος 5.14 και τις τιμές του Πίνακα 5.6, παρατηρείται ότι:

- Γενικά καθώς αυξάνεται το ποσοστό της ενσωματωμένης PEG, οι αντίστοιχες μεμβράνες γίνονται πιο ελατές και όλκιμες. Δηλαδή εμφανίζουν μικρότερο μέτρο ελαστικότητας και μικρότερη αντοχή στον εφελκυσμό.
- Ειδικότερα, η ενσωμάτωση της PEG προκαλεί μια συστηματική μείωση στο μέτρο ελαστικότητας, η οποία είναι πιο έντονη μέχρι του ποσοστού PEG 10% w/w. Το μέτρο ελαστικότητας του πολυμερικού μίγματος PDMS-PEG καθορίζεται κυρίως από δύο παράγοντες: (α) τη μικρότερη πυκνότητα του δικτύου της PDMS παρουσία της PEG που υποδεικνύουν τα αποτελέσματα της θερμιδομετρίας (παράγραφος 5.1) και της διόγκωσης σε τολουόλιο (παράγραφος 5.4) και (β) τη συνεισφορά της φάσης της PEG στο μέτρο ελαστικότητας του σύνθετου υλικού, όπως περιγράφεται από ανάλογα μοντέλα για σύνθετα υλικά. Ο πρώτος παράγοντας θα τείνει να μειώνει το μέτρο ελαστικότητας. Όσον αφορά το δεύτερο παράγοντα αναμένεται να οδηγήσει στο ίδιο αποτέλεσμα αν συνυπολογίσουμε πως η φάση της PEG μέσα στο μίγμα PDMS-PEG είναι τελείως άμορφη (αυτό προκύπτει από τα πειράματα DSC στις δικτυωμένες PDMS-PEG μεμβράνες, Σχήμα 5.8) και πως το μοριακό βάρος M_w για διαπόλκηση των αλυσίδων της PEG υπολογίστηκε από μετρήσεις ιξώδους σε 2000 δηλαδή η κρίσιμη τιμή για διαπλοκή των αλυσίδων είναι 4000²¹. Δεδομένου ότι η θερμοκρασία διεξαγωγής των πειραμάτων εφελκυσμού ήταν πολύ μεγαλύτερη από την θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης της PEG3000 (-49°C^{22}), τα εγκλεισμένα μόρια της PEG μέσα στις μεμβράνες θα τείνουν να παρουσιάζουν

ροή ελαστομερούς υπό την άσκηση εκτατικής δύναμης, με αποτέλεσμα να τείνουν να ελαττώσουν το μέτρο ελαστικότητας E σε σχέση με την τιμή αυτού στην μεμβράνη καθαρής PDMS.

Σχετικά με τις εκπλυμένες μεμβράνες παρατηρούμε ότι εμφανίζουν μέτρο ελαστικότητας ελαφρώς μεγαλύτερο από αυτό των αντίστοιχων μεμβρανών PDMS-PEG όπου η PEG είναι εγκλεισμένη στη μεμβράνη. Παρόλα αυτά οι τιμές αυτές είναι όλες μικρότερες από την τιμή της καθαρής μεμβράνης PDMS. Όπως προκύπτει από τις εικόνες SEM (Σχήμα 5.5) των εκπλυμένων μεμβρανών σε χλωροφόρμιο, παρατηρούνται οπές που έχουν προέλθει από την απομάκρυνση της PEG από την μήτρα. Οι οπές αυτές μπορούν εν μέρει να ερμηνεύσουν την μείωση του E των εκπλυμένων σε σχέση με την καθαρή PDMS. Επιπλέον οι οπές των εκπλυμένων μεμβρανών (Σχήμα 5.5) τείνουν να είναι μικρότερες από την αντίστοιχη φάση εγκλειστης PEG (Σχήμα 5.4). Η συρρίκνωση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην ελαστομερή φύση της μήτρας και να οδηγεί στην παρατηρούμενη αύξηση των τιμών του μέτρου ελαστικότητας των εκπλυμένων μεμβρανών σε σχέση με αυτές που εμπεριέχουν PEG.

Όπως φαίνεται από την παραπάνω συζήτηση δεν μπορεί να εξαχθεί σαφές συμπέρασμα σχετικά με τον βασικό παράγοντα στον οποίο οφείλεται η μείωση του E αυξανόμενου του ποσοστού της ενσωματωμένης PEG, αν δηλαδή πρέπει να αποδοθεί στην παρεμπόδιση της δικτύωσης της PDMS παρουσία της PEG ή στην συνεισφορά αυτής καθαυτής της PEG στις ιδιότητες του συνθέτου συστήματος. Για την περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων, μπορούμε να προσφύγουμε στην σύγκριση των πειραματικών αποτελεσμάτων με τις προβλέψεις της εξίσωσης Maxwell (Σχέση 2.18) όπως περιγράφεται παρακάτω.

5.5.2 ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΟΥ MAXWELL ΓΙΑ ΔΙΦΑΣΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Όπως αναφέρθηκε στο Θεωρητικό μέρος (παράγραφος 2.3.5) το πολυμερικό μίγμα PDMS-PEG μπορεί να θεωρηθεί ως σύνθετο υλικό στην παρούσα εργασία καθώς η PEG αποτελεί διακριτή φάση μέσα στη συνεχή φάση της PDMS (παράγραφος 5.2). Η επίδραση της φάσης της PEG (είτε ως ενσωματωμένη PEG στις

δικτυωμένες μεμβράνες PDMS-PEG είτε ως παραμένουσες οπές μετά την έκλυσή της) στο μέτρο ελαστικότητας του σύνθετου υλικού PDMS-PEG μπορεί να προσεγγισθεί θεωρητικά με την εξίσωση Maxwell (2.18) για ένα σύστημα δύο φάσεων. Πιο συγκεκριμένα το μέτρο ελαστικότητας του σύνθετου υλικού που αποτελείται από μια συνεχή φάση B (στην παρούσα περίπτωση PDMS) και μια διεσπαρμένη φάση A, μέτρου ελαστικότητας E_A δίνεται από τη Σχέση 2.18:

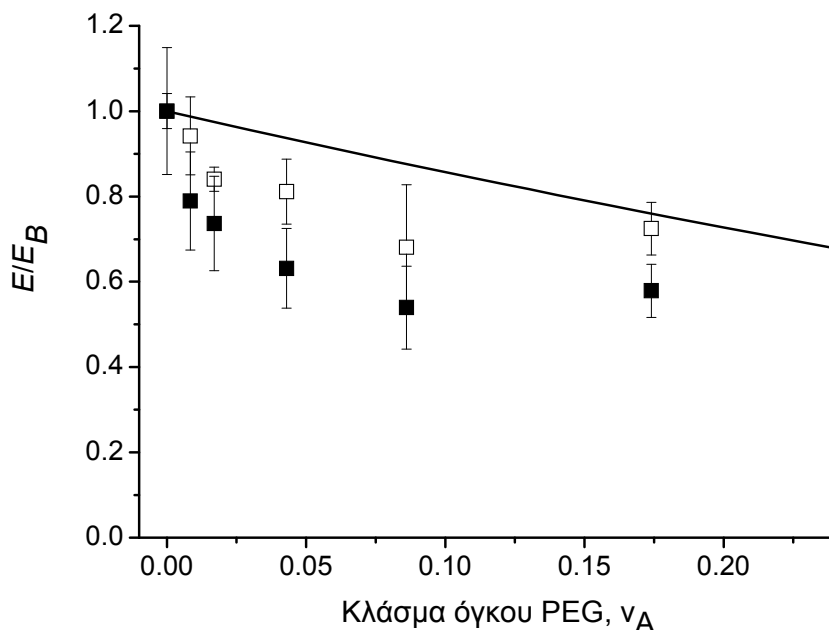
$$\frac{E}{E_B} = 1 + 3\nu_A \left(\frac{a+2}{a-1} - \nu_A \right)^{-1} \quad (2.18)$$

όπου $a = E_A / E_B$ και ν_A είναι το κλάσμα όγκου της διεσπαρμένης φάσης (PEG). Στη περίπτωση που το μέτρο ελαστικότητας της διεσπαρμένης φάσης είναι απείρως μικρότερο από αυτό της συνεχούς φάσης, δηλαδή $E_A \ll E_B$ τότε η παραπάνω σχέση για $a = 0$ γίνεται:

$$\frac{E}{E_B} = 1 - \frac{3\nu_A}{2 + \nu_A}$$

Οι προβλέψεις της Εξίσωσης 2.18 σχετικά με τη μέγιστη δυνατή μείωση του μέτρου ελαστικότητας ως προς το μέτρο ελαστικότητας, E , της συνεχούς φάσης της PDMS, E_B παρουσιάζονται στο Σχήμα 5.15 σε συνάρτηση με το κλάσμα όγκου της διεσπαρμένης φάσης (PEG), ν_A .

Στο Σχήμα 5.15 η θεωρητική καμπύλη μπορεί να λειτουργήσει ως βάση για να αξιολογηθεί η πειραματική τιμή του μέτρου ελαστικότητας των σύνθετων μεμβρανών PDMS-PEG, υποθέτοντας πως το μέτρο ελαστικότητας της PEG είναι πολύ μικρότερο από αυτό της πειραματικής τιμής για την καθαρή PDMS (0.76 MPa). Όπως φαίνεται στο Σχήμα 5.15 οι πειραματικές τιμές E/E_B , για τις μεμβράνες που περιέχουν PEG, είναι μικρότερες από αυτές της θεωρητικής πρόβλεψης κυρίως μέχρι ποσοστού PEG 10% w/w. Αυτό αποτελεί ένδειξη πως η παρατηρούμενη πτώση του μέτρου ελαστικότητας δεν μπορεί να αποδοθεί πλήρως στο μέτρο ελαστικότητας της φάσης της PEG. Το ίδιο ισχύει και για τα πειραματικά αποτελέσματα του μέτρου ελαστικότητας των εκπλυμένων μεμβρανών, όταν συγκριθούν με την τιμή του μέτρου ελαστικότητας της καθαρής PDMS. Τα αποτελέσματα των εκπλυμένων μεμβρανών συγκρίνονται με τη θεωρητική πρόβλεψη του μοντέλου του Maxwell (Σχήμα 5.15) υποθέτοντας πως το κλάσμα όγκου των οπών (που σχηματίζονται μετά την έκλυση της PEG) είναι ίδιο με το κλάσμα όγκου της PEG όταν αυτή είναι έγκλειστη στην PDMS.



Σχήμα 5.15 Πρόβλεψη της Εξίσωσης 2.18 για την μείωση του μέτρου ελαστικότητας, E , του σύνθετου υλικού συναρτήσει του κλάσματος όγκου της διεσπαρμένης φάσης, στην περίπτωση που το μέτρο ελαστικότητας της διεσπαρμένης φάσης, E_A , είναι απείρως μικρότερο από αυτό της συνεχούς φάσης, E_B (συνεχής γραμμή). Τα σημεία είναι τα πειραματικά δεδομένα E/E_B , όπου $E_B = E_{PDMS}$ των μεμβρανών με ενσωματωμένη PEG (■) και των αντίστοιχων εκπλυμένων (□).

Η παραπάνω ανάλυση σε συνδυασμό με τα όσα αναφέρθηκαν στην παράγραφο 5.1 αποδεικνύουν ότι (α) η παρουσία ακόμα και πολύ μικρής ποσότητας PEG κατά τη διαδικασία της δικτύωσης της PDMS παρεμποδίζει την αντίδραση της δικτύωσης και (β) το τελικώς πιο αραιό δίκτυο PDMS είναι μερικώς υπεύθυνο για τις μειωμένες τιμές των μηχανικών ιδιοτήτων (μέτρο ελαστικότητας, αντοχή στον εφελκυσμό) των μεμβρανών PDMS-PEG.

5.5.3 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΤΑΥΡΟΔΕΣΜΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΜΕΤΡΟ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ E

Η τιμή του μέτρου ελαστικότητας E ενός δικτυωμένου πολυμερούς, συνδέεται σύμφωνα με την θεωρία της ελαστικής συμπεριφοράς των ελαστομερών με το μέσο μοριακό βάρος μεταξύ των σταυροδεσμών, M_C , βάσει της Σχέσης 2.1:

$$E = \frac{3RTd}{M_C} \quad (2.1)$$

όπου d η πυκνότητα του πολυμερούς.

Η παραπάνω σχέση αναφέρεται σε ελαστομερές με τέλειο δίκτυο, χωρίς ελεύθερα άκρα αλύσεων. Επίσης θεωρεί ότι η παραμόρφωση του δικτύου αυτού είναι ισομετρική, δηλαδή κάθε στοιχείο του όγκου του υφίσταται μια παραμόρφωση σε τέλεια γεωμετρική αναλογία με την παραμόρφωση του συνολικού δοκιμίου. Λόγω της συμμετρικής παραμόρφωσης, οι συντεταγμένες των άκρων μιας μικροαλύσου του δικτύου μεταξύ δύο σταυροδεσμών μεταβάλλονται επίσης εντελώς ανάλογα με την παραμόρφωση του συνολικού δοκιμίου. Επιπρόσθετα αναφέρεται σε μικρές παραμορφώσεις.

Η τιμή του μέτρου ελαστικότητας για κάθε δικτυωμένη πολυδιμεθυλοσιλοξάνη εξαρτάται από το βαθμό δικτύωσης (που είναι συνάρτηση διαφόρων παραγόντων όπως π.χ η αναλογία των δύο προπολυμερών και οι συνθήκες βουλκανισμού του πολυμερούς) καθώς και από τις πειραματικές συνθήκες κάτω από τις οποίες πραγματοποιήθηκε ο εφελκυσμός (π.χ θερμοκρασία, ταχύτητα παραμόρφωσης). Για την PDMS που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία (RTV615, Momentive) και για τιμή του μέτρου ελαστικότητας $E = 0.69$ MPa (τιμή για την εκπλυμένη μεμβράνη PDMS) υπολογίζεται το μέσο μοριακό βάρος μεταξύ σταυροδεσμών M_C , βάσει της Εξίσωσης 2.1 ως $M_C \approx 10000 \text{ g/mol}$. Η τιμή αυτή είναι σε ικανοποιητική συμφωνία με τιμές της βιβλιογραφίας για το ίδιο πολυμερές. Συγκεκριμένα οι Soulas et al¹³ για μέτρο ελαστικότητας 0.95 ± 0.03 MPa υπολόγισαν μέσο μοριακό βάρος μεταξύ των σταυροδεσμών $M_C = 7800 \text{ g/mol}$ και οι Stafie et al¹⁴ για μέτρο ελαστικότητας 0.50 ± 0.02 MPa υπολόγισαν μέσο μοριακό βάρος μεταξύ των σταυροδεσμών $M_C = 15600 \text{ g/mol}$.

Οι τιμές για όλες τις κατηγορίες των μεμβρανών παρατίθενται στον Πίνακα 5.7.

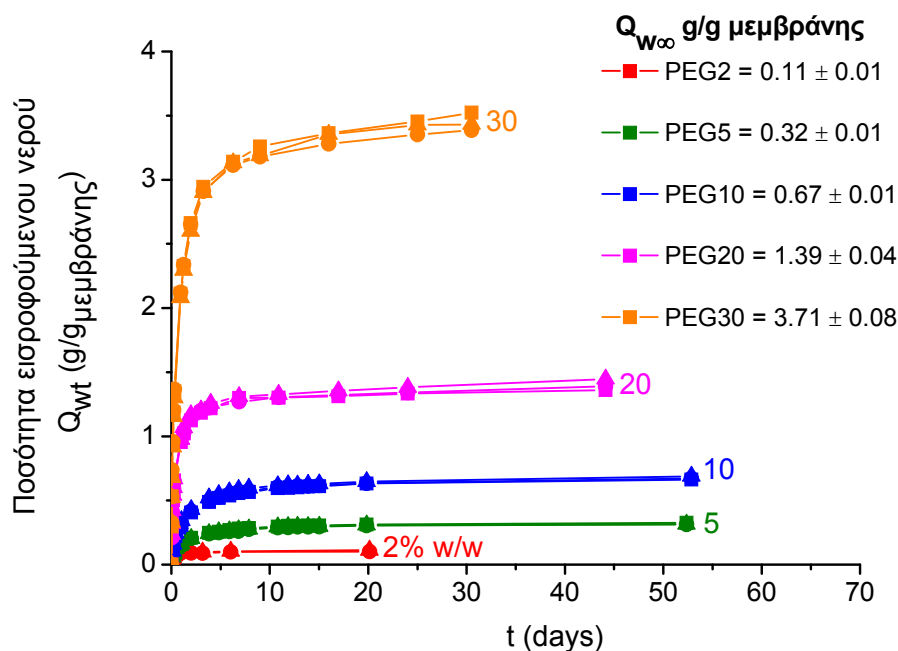
Οι τιμές του Πίνακα 5.7 για την τιμή του M_C διαφέρουν με τις αντίστοιχες τιμές του Πίνακα 5.5. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός πως οι δύο μέθοδοι υπολογισμού βασίζονται σε διαφορετικές παραδοχές με αποτέλεσμα τις διαφοροποιήσεις στις τελικές τιμές. Οι σχετικοί τους λόγοι όμως ($M_C / M_{C,PDMS}$) βρίσκονται σε πολύ καλή συμφωνία.

Πίνακας 5.7 Εκτίμηση μέσου μοριακού βάρους μεταξύ σταυροδεσμών (M_C) με βάση τη Σχέση 2.1

Μεμβράνη	M_C (g/mol)	$M_C / M_{C,PDMS}$
PDMS	10957 ± 796	1
PDMS-PEG1	11657 ± 1081	1.06
PDMS-PEG2	12992 ± 224	1.19
PDMS-PEG5	13691 ± 2229	1.18
PDMS-PEG10	16775 ± 4425	1.23
PDMS-PEG20	14962 ± 2073	1.47
PDMS-PEG30	12605 ± 942	1.17

5.6 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΡΟΦΗΣΗΣ ΝΕΡΟΥ

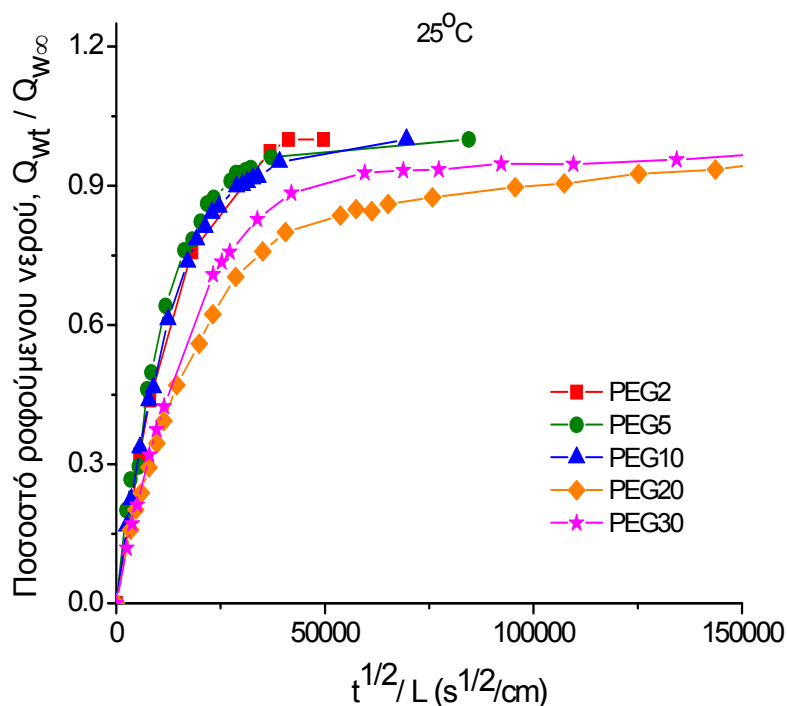
Σκοπός των πειραμάτων ρόφησης νερού ήταν η εκτίμηση της αύξησης της ροφητικής ικανότητας της PDMS σε νερό με την ενσωμάτωση της PEG. Παρακάτω παρουσιάζονται χαρακτηριστικές καμπύλες κινητικής ρόφησης νερού από μεμβράνες PDMS-PEG διαφορετικού ποσοστού ενσωματωμένης PEG. Η εισροφούμενη ποσότητα νερού σε χρόνο t , Q_{wt} , εκφράζεται ανά βάρος της ξηρής μεμβράνης. Τα πειράματα ρόφησης νερού πραγματοποιήθηκαν στους 25°C (και όχι στους 37°C που πραγματοποιήθηκαν τα πειράματα αποδέσμευσης τα οποία θα αναπτυχθούν στα επόμενα κεφάλαια) για να περιοριστούν φαινόμενα εξάτμισης του νερού κατά τη διαδικασία της στύπωσης στη ζύγιση.



Σχήμα 5.16 Κινητική ρόφησης νερού (στους 25°C) συναρτήσει του χρόνου t (days) σε μεμβράνες PDMS-PEG με διάφορα ποσοστά ενσωματωμένης PEG. Το εύρος των παχών των μεμβρανών είναι για PDMS-PEG2: $L=(140-156)\mu\text{m}$, PDMS-PEG5: $L=(349-358)\mu\text{m}$, PDMS-PEG10: $L=(329-331)\mu\text{m}$, PDMS-PEG20: $L=(125-129)\mu\text{m}$, PDMS-PEG30: $L=(110-130)\mu\text{m}$.

Όπως φαίνεται από το Σχήμα 5.16 καθώς αυξάνει το ποσοστό της ενσωματωμένης PEG, αυξάνει και η τιμή της εισροφούμενης ποσότητας νερού στην ισορροπία, μέχρι την τιμή $Q_{w\infty} \sim 3.3 \text{ g/g}_{\text{μεμβράνης}}$ για ποσοστό PEG 30%w/w. Είναι επίσης αξιοσημείωτο πως όταν αποκαθίσταται η ισορροπία, η ποσότητα του εισροφούμενου νερού παραμένει πρακτικά σταθερή για περισσότερο από 30 μέρες. Αυτό αποτελεί ένδειξη ότι δεν υπάρχουν φαινόμενα έκλυσης της PEG στο νερό κατά τη διάρκεια αυτού του χρονικού διαστήματος.

Επίσης, λαμβάνοντας υπόψιν την τελική τιμή στην ισορροπία, $Q_{w\infty}$, τα δεδομένα του Σχήματος 5.16 παρουσιάζονται στο Σχήμα 5.17 σε ανηγμένη μορφή, $Q_{wt}/Q_{w\infty}$, συναρτήσει της τετραγωνικής ρίζας του χρόνου ανηγμένη ως προς το εκάστοτε πάχος της μεμβράνης ($t^{1/2}/L$) (Σχήμα 5.17).

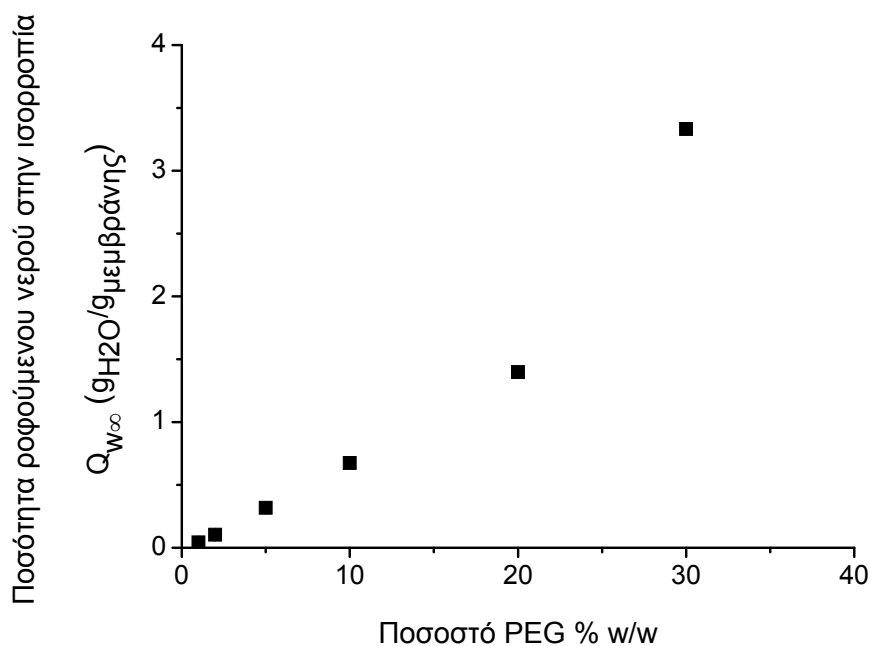


Σχήμα 5.17 Δεδομένα του σχήματος 5.16, σε διάγραμμα $Q_{wt}/Q_{w\infty}$ ως προς την τετραγωνική ρίζα του χρόνου $t^{1/2}/L$.

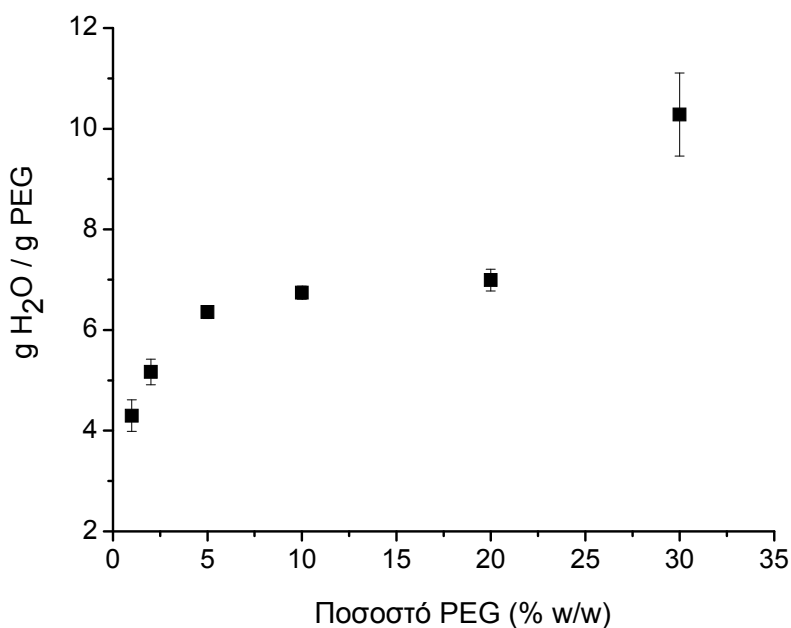
Από το Σχήμα 5.17 φαίνεται πως οι καμπύλες ροφήσεως ως προς $t^{1/2}/L$ είναι αρχικά ευθύγραμμες (μέχρι ποσοστό περίπου 60%), όπως αναμένεται στην κατά Fick κινητική διαχύσεως. Παρόλα αυτά είναι εμφανές πως η ταχύτητα που ροφάται το νερό στις μεμβράνες που περιέχουν PEG σε ποσοστά 20 και 30% είναι ελαφρώς μικρότερη σε σχέση με τα μικρότερα ποσοστά.

Στο Σχήμα 5.18 παρίσταται επίσης η ποσότητα του νερού που έχει ροφηθεί στην ισορροπία $Q_{w\infty}$ από τις μήτρες PDMS-PEG (g H₂O /g μεμβράνης) συναρτήσει του ποσοστού της ενσωματωμένης PEG.

Η καθαρή PDMS είναι γενικά υδρόφοβη. Η ροφητική της ικανότητα σε νερό είναι μικρότερη από 0.1% ^{9,23}. Υποθέτοντας πως όλη η ποσότητα νερού που ροφάται από το σύστημα PDMS-PEG βρίσκεται εξολοκλήρου στην φάση της PEG, τα αποτελέσματα του Σχήματος 5.18 ανάχθηκαν ανά βάρος PEG. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Σχήμα 5.19.



Σχήμα 5.18 Ποσότητα εισροφούμενου νερού στην ισορροπία στις μεμβράνες PDMS-PEG (g H₂O / g μεμβράνης) συναρτήσει του ποσοστού της ενσωματωμένης PEG.



Σχήμα 5.19 Ποσότητα εισροφούμενου νερού στην ισορροπία στις μεμβράνες PDMS-PEG, εκφρασμένη ανά βάρος ενσωματωμένης PEG, συναρτήσει του ποσοστού PEG στην μεμβράνη. Οι τιμές υπολογίστηκαν από τις αντίστοιχες του Σχήματος 5.18, θεωρώντας ότι όλη η εισροφουμένη ποσότητα νερού στις μεμβράνες βρίσκεται στην φάση της PEG.

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 5.19 η ροφητική ικανότητα της φάσης της PEG, κατά την εξισορρόπηση των μεμβρανών PDMS-PEG στο νερό, δεν είναι σταθερή, αλλά αυξάνεται συστηματικά καθώς αυξάνεται το ποσοστό της PEG στη μεμβράνη. Συγκεκριμένα, η υπολογιζόμενη τιμή της εισροφούμενης ποσότητας αυξάνεται σταδιακά από 4.3 g H₂O/g PEG στις PDMS-PEG1 έως την τιμή ~7 g H₂O / g PEG στις PDMS-PEG10, ενώ παρουσιάζει μια περαιτέρω αύξηση μέχρι του 10.3 g H₂O / g PEG στην PDMS-PEG30. Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να συσχετιστούν ποιοτικά με την αντίστοιχη μείωση στο μέτρο ελαστικότητας που αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 5.5. Αυτή η μείωση στο μέτρο ελαστικότητας επιτρέπει την μεγαλύτερη ικανότητα διόγκωσης των σφαιρικών μορφωμάτων της PEG^{24,25}. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η εξέταση αυτών των αποτελεσμάτων σε ποσοτική βάση στα πλαίσια του θεωρητικού μοντέλου του Fedors²⁶ που αναπτύχθηκε στην Παράγραφο 2.3.4, και παρουσιάζεται παρακάτω.

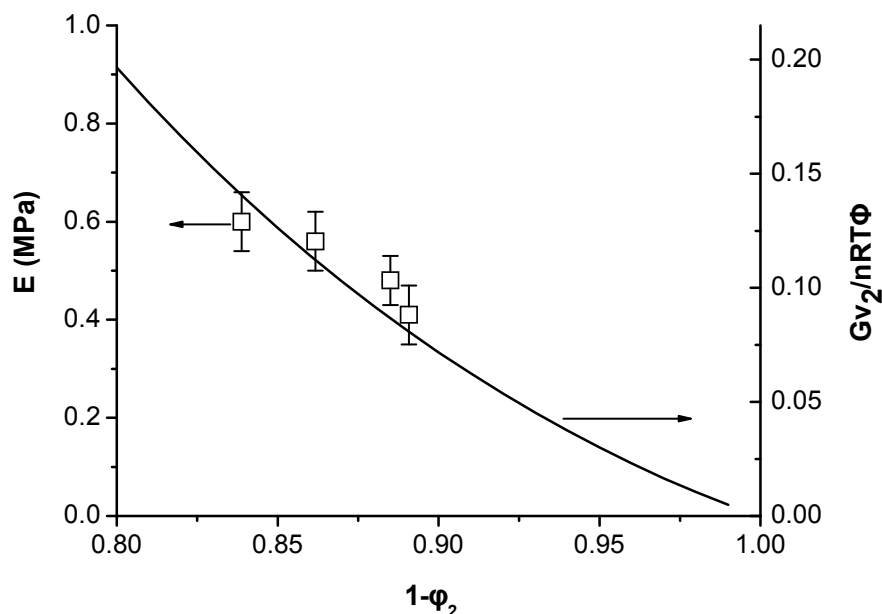
5.6.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΕΙΣΡΟΦΟΥΜΕΝΗΣ ΠΟΣΟΤΗΤΑΣ ΝΕΡΟΥ ΜΕ ΤΟ ΜΕΤΡΟ ΕΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΣΥΝΘΕΤΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ PDMS-PEG

Όπως περιγράφεται στην Παράγραφο 2.3.4 η θεωρητική ανάλυση του Fedors αναφέρεται στην διόγκωση, λόγω ώσμωσης, μιας σφαιρικής κοιλότητας υδρόφιλης ουσίας που είναι έγκλειστη σε υδρόφοβο πολυμερές, όταν αυτό εμβαπτίζεται σε νερό. Το αποτέλεσμα της θεωρητικής ανάλυσης συνδέει το κλάσμα όγκου του νερού ($1 - \phi_2$) στο διάλυμα νερού – έγκλειστης ουσίας μέσα στην σφαιρική κοιλότητα με το μέτρο διάτμησης G του περιβάλλοντος την κοιλότητα πολυμερούς σύμφωνα με την σχέση:

$$\frac{Gv_2}{nRT\Phi} = 2 \frac{\phi_2}{(1 - \phi_2)(5 - 4\phi_2^{1/3} - \phi_2^{4/3})} \quad (2.17)$$

Οι προβλέψεις της εξίσωσης 2.17 για την ποσότητα $Gv_2 / nRT\Phi$ συναρτήσει του κλάσματος όγκου ($1 - \phi_2$) παρουσιάστηκαν στο Σχήμα 2.11 για τιμές $0 \leq 1 - \phi_2 \leq 1$. Στο Σχήμα 5.20 παρουσιάζονται μόνο για την περιοχή αραιών διαλυμάτων, $(1 - \phi_2) \geq 0.85$, η οποία αφορά και τα πειραματικά δεδομένα του συστήματος PDMS-PEG-H₂O. Οι πειραματικές τιμές $1 - \phi_2$ υπολογίστηκαν από τις τιμές ισορροπίας της ρόφησης νερού στις μεμβράνες PDMS-PEG, εκφρασμένες ανά βάρος PEG (Σχήμα 5.19), με βάση

την προσθετικότητα των όγκων και πυκνότητες νερού και PEG, 1 g/cm^3 και 1.21 g/cm^3 αντίστοιχα. Οι προβλέψεις της εξίσωσης (2.17) συναρτήσεως του κλάσματος όγκου του νερού ($1 - \phi_2$) φαίνονται στο παρακάτω Σχήμα 5.20.



Σχήμα 5.20 Πειραματικές τιμές μέτρου ελαστικότητας E των ξηρών μεμβρανών PDMS-PEG συναρτήσεως του κλάσματος όγκου του νερού στο υδατικό διάλυμα PEG των διογκωμένων μεμβρανών ($\square$). Στο ίδιο διάγραμμα έχουν προστεθεί οι προβλέψεις της Εξ. 2.17, σε διαφορετική κλίμακα της τεταγμένης (γραμμή).

Από τη θεωρητική καμπύλη του Σχήματος 5.20 προκύπτει πως για ένα συγκεκριμένο σύστημα (που χαρακτηρίζεται από ορισμένες τιμές n, v_2, Φ) η τελική ποσότητα του εισροφούμενου νερού στην ισορροπία ($1 - \phi_2$) αυξάνεται καθώς μειώνεται το μέτρο διάτμησης, G , των πολυμερικών τοιχωμάτων. Στο παραπάνω Σχήμα έχουν προστεθεί σε διαφορετικό άξονα ψ , οι πειραματικές τιμές του μέτρου ελαστικότητας E των μεμβρανών PDMS-PEG συναρτήσεως των αντίστοιχων πειραματικών τιμών εισροφούμενου νερού ($1 - \phi_2$). Η Εξ. 2.17 ισχύει για μικρά ποσοστά ενσωματωμένης ουσίας, ούτως ώστε τα σωματίδια της ουσίας να είναι απομονωμένα μέσα στην πολυμερική μήτρα. Για το λόγο αυτό, τα πειραματικά αποτελέσματα για τις μεμβράνες που περιείχαν PEG σε ποσοστό 20 και 30% w/w δεν χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα ανάλυση. Από το Σχήμα 5.20 φαίνεται πως όταν

εκφραστεί η ποσότητα του εισροφούμενου νερού ανά g PEG, τότε ο παράγοντας $(1 - \phi_2)$, που δηλώνει την ποσότητα του νερού που ροφάται από τις κοιλότητες της PEG, ακολουθεί πολύ ικανοποιητικά τη θεωρητική τάση της αύξησης του παράγοντα $(1 - \phi_2)$ με την μείωση της τιμής του μέτρου ελαστικότητας, E , της μήτρας.

Εκτός από την ποιοτική συμφωνία των πειραματικών δεδομένων με την θεωρητικές προβλέψεις είναι δυνατός και ο ποσοτικός έλεγχος. Συγκεκριμένα, από τη σχέση $G = \frac{E}{2(1+r)}$ και θέτοντας το λόγο Poisson για την PDMS ίσο με $r = 0.5$ το

μέτρο διάτμησης είναι $G = E/3$. Επιπλέον θέτοντας το γραμμομοριακό όγκο της PEG $v_2 = 2479 \text{ cm}^3 / \text{mol}$, $n = 1$ (για ουσίες που δεν διύστανται στο διαλύτη), $T = 298 \text{ K}$ και $R = 8.31446 \text{ cm}^3 \text{ MPa K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, ο λόγος των αξόνων ψ (πειραματικού και θεωρητικού) δίνει μια τιμή για τον παράγοντα Φ η οποία είναι ίση με 1.55. Ο παράγοντας μη ιδανικότητας της ωσμωτικής πίεσης των υδατικών διαλυμάτων Φ , είναι γενικά συνάρτηση της συγκέντρωσης της διαλυμένης ουσίας και αυξάνεται καθώς η συγκέντρωση αυξάνει. Βάσει της Σχέσης $\pi = \frac{nRT\Phi}{v_2} \left(\frac{\phi_2}{1 - \phi_2} \right)$ (2.12) ο

παράγοντας Φ ισούται με τον λόγο της ωσμωτικής πίεσης ενός διαλύματος γραμμομοριακής συγκέντρωσης $C = \frac{\phi_2}{(1 - \phi_2) \cdot v_2}$ (mol/l) ως προς την ωσμωτική πίεση

του ίδιου διαλύματος (για ιδανικά συστήματα, $\Phi = 1$). Η ωσμωτική πίεση, π , αραιών υδατικών διαλυμάτων της PEG3000 έχει προσδιοριστεί πειραματικά από τον Money²⁷ και από την προσαρμογή των πειραματικών δεδομένων π συναρτήσει της συγκέντρωσης C (mol/l) της διαλυμένης PEG3000 προέκυψε η πολυώνυμη σχέση:

$$\pi = -12.1C + 328.4C^2$$

Με βάση την προηγούμενη σχέση και τις αντίστοιχες τιμές για ιδανικό διάλυμα, υπολογίζεται ότι η τιμή του Φ , στην περιοχή των πειραματικών αποτελεσμάτων $0.83 < 1 - \phi_2 < 0.89$ κυμαίνεται μεταξύ $6 > \Phi > 1$ η οποία συγκρίνεται ικανοποιητικά με την μέση τιμή 1.55 που προσδιορίστηκε από το Σχήμα 5.20.

5.7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σκοπός αυτού του Κεφαλαίου της διατριβής είναι η λεπτομερής μελέτη των ιδιοτήτων μεμβρανών PDMS στις οποίες έχουν ενσωματωθεί διάφορα ποσοστά PEG με σκοπό την αύξηση της ροφητικής τους ικανότητας στο νερό. Οι διάφορες τεχνικές χαρακτηρισμού έδωσαν σαφείς ενδείξεις ότι η παρουσία της PEG παρεμποδίζει την δικτύωση του πολυμερούς.

Ο μηχανισμός της αντίδρασης της δικτύωσης, όπως έχει αναφερθεί στο Κεφάλαιο 2 (Παράγραφος 2.2) γίνεται με προσθήκη ενός υδρογόνου της ομάδας των σιλανίων του μέσου διασταύρωσης στο διπλό δεσμό της ακραίας βινυλομάδας του πολυμερούς παρουσία καταλύτη λευκόχρυσου²⁸. Επιπλέον, πραγματοποιούνται δευτερεύουσες αντιδράσεις δικτύωσης, κυρίως όταν οι ομάδες Si-H βρίσκονται σε περίσσεια και παρουσία οξυγόνου ή/και υγρασίας. Αυτές οι αντιδράσεις, που ενεργοποιούνται επίσης από τη θερμότητα, είναι πολύ πιο αργές από την κυρίως διαδικασία της υδροπυριτίωσης και οδηγεί στη δημιουργία δεσμών Si-O-Si²⁸. Επιπροσθέτως, η παρουσία οργανικών ενώσεων κατά τη διάρκεια της δικτύωσης, μπορεί να επηρεάσει την αντίδραση της υδροπυριτίωσης και τις ιδιότητες του τελικού προϊόντος. Μεταξύ αυτών των ενώσεων είναι, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η 2-πρότυλο πολυαιθυλενογλυκόλη MW=400²⁹ και μικρές ποσότητες κορτικοστεροειδών φαρμάκων³⁰ ή σαλικυλαμίδια³¹. Τέλος, παρουσία λευκόχρυσου ως καταλύτη, υπάρχει η πιθανότητα τα ακραία υδροξύλια της PEG να αντιδράσουν με μέρος των διαθέσιμων σιλανίων και να σχηματίσουν μη σταθερά άλκοξυ-σιλάνια³². Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η PEG παρεμποδίζει τη δικτύωση της εμπορικής PDMS, που χρησιμοποιήθηκε δεν είναι αντικείμενο της παρούσας διατριβής. Ωστόσο τα αποτελέσματα της θερμιδομετρίας, της διόγκωσης και των μηχανικών ιδιοτήτων παρέχουν σημαντικές ενδείξεις πως η παρουσία της PEG κατά τη δικτύωση της PDMS οδηγεί σε πιο χαλαρό δίκτυο PDMS. Συγκεκριμένα:

(α) η μελέτη της αντίδρασης της δικτύωσης με την Διαφορική Θερμική Ανάλυση, έδειξε ότι η ΔH μειώνεται και η T_p αυξάνει παρουσία 10% PEG στο μίγμα των προπολυμερών δικτύωσης της PDMS, παρατηρήσεις που αποτελούν σαφείς ενδείξεις για την παρεμποδιστική δράση της PEG στην δικτύωση της PDMS.

(β) ο βαθμός διόγκωσης των εκπλυμένων από PEG, δικτυωμένων μεμβρανών PDMS-PEG σε τολουόλιο αυξάνεται αυξανόμενου του ποσοστού της

ενσωματωμένης PEG. Το αποτέλεσμα αυτό αποτελεί απόδειξη ότι ακόμη και για μικρά ποσοστά ενσωμάτωσης της PEG, το πλέγμα της PDMS είναι πιο ατελές και επομένως έχει τη δυνατότητα να διογκωθεί περισσότερο στο τολουόλιο.

(γ) από την σύγκριση της εξάρτησης του E των μεμβρανών από το ποσοστό ενσωματωμένης PEG με τις προβλέψεις του μοντέλου του Maxwell για το E σύνθετων υλικών (Σχήμα 4.15) προκύπτει το συμπέρασμα ότι η παρατηρούμενη πτώση του μέτρου ελαστικότητας E , συγκριτικά με την τιμή του μέτρου ελαστικότητας για την καθαρή PDMS, δεν μπορεί να αποδοθεί πλήρως στη συνεισφορά του μέτρου ελαστικότητας της διεσπαρμένης φάσης της PEG στο σύνθετο, ακόμη και αν αυτό θεωρείται απείρως μικρότερο του E της συνεχούς φάσης της PDMS. Το ίδιο συμπέρασμα προκύπτει και για το μέτρο ελαστικότητας των αντίστοιχων, εκπλυμένων μεμβρανών PDMS-PEG.

Συμπερασματικά όλα τα παραπάνω αποτελέσματα συνηγορούν στην διατύπωση των εξής δύο συμπερασμάτων (α) η παρουσία της PEG ακόμα και σε πολύ μικρά ποσοστά κατά τη διαδικασία της δικτύωσης της PDMS παρεμποδίζει την αντίδραση του βουλκανισμού και (β) το τελικώς διαμορφωμένο πιο χαλαρό δίκτυο της PDMS, είναι υπεύθυνο, τουλάχιστον μερικώς, για τις μηχανικές ιδιότητες των δικτυωμένων μεμβρανών PDMS-PEG.

Όσον αφορά την αύξηση της ροφητικής ικανότητας των μήτρων PDMS σε νερό με την ενσωμάτωση της PEG, βρέθηκε ότι αυτή αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση του ποσοστού της PEG μέχρι $\sim 3 \text{ g H}_2\text{O} / \text{g μεμβράνης}$ για ποσοστό 30% PEG. Ωστόσο, αναγωγή των αποτελεσμάτων ανά ποσότητα PEG, έδειξε ότι η ροφητική ικανότητα της PEG δεν είναι σταθερή αλλά επίσης αυξάνεται με το ποσοστό ενσωμάτωσης της. Το αποτέλεσμα αυτό ερμηνεύεται ποιοτικά από το πιο χαλαρό δίκτυο της PDMS παρουσία της PEG, που επιτρέπει την μεγαλύτερη διόγκωση των εγκλεισμάτων της PEG. Επιπλέον, η συσχέτιση του μέτρου ελαστικότητας με την ποσότητα του εισροφούμενου νερού που θεωρείται ότι βρίσκεται εξολοκλήρου στη φάση της PEG, ακολουθεί επιτυχώς τη θεωρητική πρόβλεψη του μοντέλου του Fedors σχετικά με τη διόγκωση λόγω ωσμωτικής πίεσης υδρόφιλων περιοχών μέσα σε ένα υδρόφοβο πολυμερές. Σύμφωνα με αυτή τη ανάλυση προκύπτει μια τιμή για τον παράγοντα μη ιδανικότητας για την ωσμωτική πίεση του διαλύματος της PEG. Αυτή η τιμή του παράγοντα βρίσκεται μέσα στο εύρος των πειραματικών τιμών της βιβλιογραφίας.

Η παρουσία της PEG όπως αναφέρθηκε υποβαθμίζει τις μηχανικές ιδιότητες του σύνθετου υλικού PDMS-PEG. Παρόλα αυτά, η υποβάθμιση είναι ήπια και η αντίστοιχη μείωση του μέτρου ελαστικότητας μπορεί να θεωρηθεί και θετική στα πλαίσια της επιδίωξης της παρούσας διατριβής καθώς οδηγεί σε αύξηση της ροφητικής ικανότητας της PEG στο σύνθετο υλικό PDMS-PEG.

5.8 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Hong I-K., Lee S., Cure kinetics and modeling the reaction of silicone rubber, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 2013, 19, 42–47.
2. Klonos P., Panagopoulou A., Bokobza L., Kyritsis A., Peoglos V., Pissis P., Comparative studies on effects of silica and titania nanoparticles on crystallization and complex segmental dynamics in poly(dimethylsiloxane), 2010, *Polymer*, 51, 5490 – 5499.
3. Aranguren M.I., Crystallization of polydimethylsiloxane: effect of silica filler and curing, *Polymer*, 1998, Vol. 39, No 20.
4. Dollase T., Spiess H.W., Gottlieb M., Yerushalmi-Rozen R., Crystallization of PDMS: The effect of physical and chemical crosslinks, *Europhys. Lett.*, 2002, 60 (3), 390–396.
5. Vasilakos S.P., Tarantili P.A., The effect of pigments on the stability of silicone/montmorillonite prosthetic nanocomposites. *Journal of Applied Polymer Science*, 2010, 118, 2659–2667.
6. Meng Q., Hu J., A poly(ethylene glycol)-based smart phase change material, *Solar Energy Materials & Solar Cells* 2008, 92, 1260–1268.
7. Zheng L., Wang Yu-Z., Yang Ke-Ke, Wang X-Li, Chen Si-C., Li J., Effect of PEG on the crystallization of PPDO/PEG blends, *European Polymer Journal* 2005, 41, 1243–1250.
8. Bhattarai N., Kim H.Y., Cha D.II., Lee D.R., Yoo D.II, Non isothermal crystallization and melting behavior of the copolymer derived from p-dioxanone and poly(ethylene glycol), *European Polymer Journal*, 2003, 39, 1365–1375.
9. Yeom C.K., Kim B.S., Lee J.M., Precise on-line measurements of permeation transients through dense polymeric membranes using a new permeation apparatus. *J. Membr. Sci.* 1999, 161, 55–66.
10. Zhou Z., Yan H., Ren K., Dai W., Wu H., Convenient Method for Modifying Poly(dimethylsiloxane) with Poly(ethylene glycol) in Microfluidics, *Anal. Chem.*, 2009, 81, 6627–6632.
11. Flory P. J., *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, 1953.
12. Kuwahara N., Okazawa T., Kaneko M., Osmotic Pressures of Moderately

- Concentrated Polydimethylsiloxane Solutions, *J. Polym. Sci.: Part C*, 1968, 23, 543–553.
13. Soulas D.N., Sanopoulou M., Papadokostaki K.G., Comparative Study of the Release Kinetics of Osmotically Active Solutes from Hydrophobic Elastomeric Matrices Combined with the Characterization of the Depleted Matrices, *Journal of Applied Polymer Science*, 2009, 113, 936–949.
14. Stafie N., Stamatialis D.F., Wessling M., Effect of PDMS cross-linking degree on the permeation performance of PAN/PDMS composite nanofiltration membranes, *Separation and Purification Technology*, 2005, 45, 220–231.
15. Frogley M. D., Ravich D., Wagner H. D., Mechanical properties of carbon nanoparticle-reinforced elastomers, *Composites Science and Technology*, 63, 2003, 1647–1654.
16. Martins, P. A. L. S., Natal Jorge R. M., M. Ferreira A. J., A Comparative Study of Several Material Models for Prediction of Hyperelastic Properties: Application to Silicone-Rubber and Soft Tissues, *Strain*, 2006, 42, 135–147.
17. Sutinen R. Bilbao-Revoredo O., Urtti A., Paronen P., Effect of sodium chloride on the mechanical and osmotic properties of silicone matrices, *International Journal of Pharmaceutics*, 1989, 57, 155–161.
18. Lin G., Zhang X., Kumar S.R., Improved Hydrophilicity from Poly(ethylene glycol) in Amphiphilic Conetworks with Poly(dimethylsiloxane), *Silicon*, 2009, 1:173–181.
19. Armani D., Liu C., Aluru N., Re-configurable fluid circuits by PDMS elastomer micromachining, *Micro Electro Mechanical Systems*, 1999, 222–227.
20. Vasilakos S.P., Tarantili P.A., Mechanical properties and nanostructure correlation of condensation-type poly(dimethyl siloxane)/layered silicate hybrids. *Journal of Applied Polymer Science*, 2012, 125, 548–560.
21. Anderson B.J., Zukoski C.F., Rheology and Microstructure of Entangled Polymer Nanocomposite Melts, *Macromolecules*, 2009, 42, 8370–8384.
22. Kumagai, Y., Doi Y., Synthesis of a Block Copolymer of Poly(3-Hydroxybutyrate) and Poly(ethylene Glycol) and its Application to Biodegradable Polymer Blends, *Journal of Environmental Polymer Degradation*, 1993, Vol.1, No 2.

23. Bao Y.T., Samuel N.K. P., Pitt C.G., The prediction of drug solubilities in polymers. *J. Polym. Sci., Part C: Polym. Lett.* 1988, 26, 41–46.
24. Chapanian R., Amsden B.G. Combined and sequential delivery of bioactive VEGF₁₆₅ and HGF from poly(trimethylene carbonate) based photo-cross-linked elastomers, *J. Control. Rel.* 2010, 143, 53–63.
25. Schirrer R., Thepin P., Torres P. Water absorption, swelling, rupture and salt release in salt-silicone rubber compounds, *J. Mater. Sci.* 1992, 27, 3424–3434.
26. Fedors R.F., Osmotic effects in water absorption by polymers, *Polymer*, 1980, 21, 207–212.
27. Money N.P., Osmotic Pressure of Aqueous Polyethylene Glycols, Relationship between Molecular Weight and Vapor Pressure Deficit, *Plant Physiol.* 1989, 91, 766–769.
28. Simpson T.R.E., Parbhoo B., Keddie J.L., The dependence of the rate of crosslinking in poly(dimethylsiloxane) on the thickness of coatings, *Polymer*, 2003, 44, 4829–4838.
29. So H., Fawcett A.S., Sheardown H., Brook M.A., Surface-active copolymer formation stabilizes PEG droplets and bubbles in silicone foams. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2013, 390, 121–128.
30. Farahmandghavi F., Imani M., Mirzadeh H., Jolly C., Curing behavior of silicone rubber elastomer in the presence of two corticosteroid drugs, *Journal of Biomedical Materials Research part B: Applied Biomaterials*, 2012, 100B, 1636–1644.
31. Carelli V., Di Colo G., Nannipieri E., Serafini MF., Evaluation of a silicone based matrix containing a crosslinked polyethylene glycol as a controlled drug delivery system for potential oral application, *Journal of Controlled Release*, 1995, 33, 153–162.
32. Thompson D.B., Fawcett A. S., Brook M.A., Simple Strategies to Manipulate Hydrophilic Domains in Silicones, *Silicone Based Polymers*, © Springer Science+ Business Media B.V. 2008.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΜΗΤΡΕΣ PDMS ΚΑΙ PDMS-PEG ΜΕ ΕΝΣΩΜΑΤΩΜΕΝΕΣ

ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

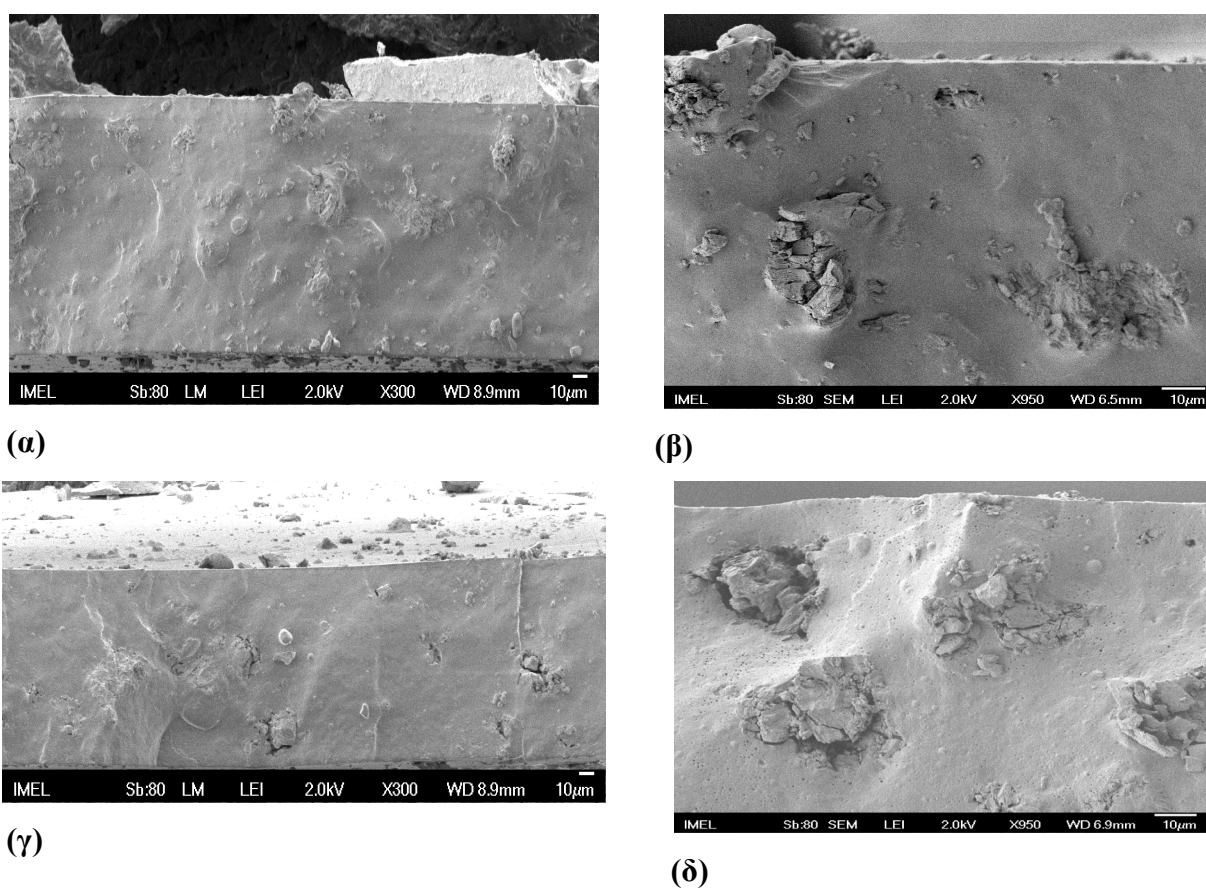
Εισαγωγή

Συμφώνα με τα αποτελέσματα του Κεφαλαίου 5 η ροφητική ικανότητα της υδρόφοβης PDMS αυξάνεται με την αύξηση του ποσοστού της ενσωματωμένης PEG. Παράλληλα, λόγω της παρουσίας της PEG στο προπολυμερικό μίγμα δικτύωσης, η αύξηση αυτή συνοδεύεται από την σχετική μείωση της πυκνότητας του πλέγματος της δικτυωμένης PDMS, και εξ αυτής την υποβάθμιση των μηχανικών ιδιοτήτων του σύνθετου υλικού. Τα δυο φαινόμενα, αύξηση της ροφητικής ικανότητας και μείωση της πυκνότητας σταυροδεσμών, μεταβάλλονται και αλληλοσυνδέονται συστηματικά μέχρι του ποσοστού ενσωμάτωσης της PEG 10% (PDMS-PEG10). Δεδομένου ότι για αυτό το ποσοστό η ροφητική ικανότητα της μήτρας στο νερό έχει αυξηθεί ικανοποιητικά, συγκρινόμενη με αυτήν της καθαρής PDMS (~ 0.67 και < 0.001 g/g μεμβράνης αντίστοιχα), επιλέχθηκε το ποσοστό αυτό για την συγκριτική μελέτη της επίδρασης της PEG στην αποδέσμευση 5 παραγωγών της ξανθίνης, παρόμοιου μοριακού βάρους, αλλά με μεγάλο εύρος διαλυτότητας στο νερό (Πίνακες 4.2 και 4.3). Σε όλες τις περιπτώσεις το ποσοστό ενσωμάτωσης του φαρμάκου ήταν 0.065 g/g στις μήτρες καθαρής PDMS και 0.059 g/g στις μήτρες PDMS-PEG. Αρχικά οι μήτρες με ενσωματωμένες τις δραστικές ουσίες χαρακτηρίστηκαν με ηλεκτρονική μικροσκοπία σάρωσης (SEM) και διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης (DSC) και στη συνέχεια μελετήθηκαν οι μηχανικές ιδιότητες για την περίπτωση της θεοφυλλίνης. Τέλος, πραγματοποιήθηκαν πειράματα αποδέσμευσης και προσδιορίστηκαν οι συντελεστές διαπερατότητας με διάφορες τεχνικές.

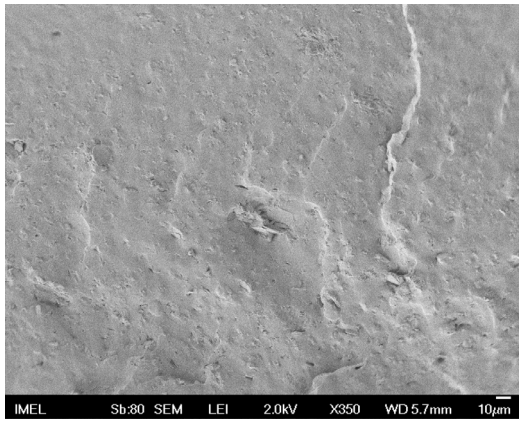
6.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΜΗΤΡΩΝ PDMS ΚΑΙ PDMS-PEG ΜΕ ΕΝΣΩΜΑΤΩΜΕΝΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΗΣ ΞΑΝΘΙΝΗΣ

6.1.1 ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΜΗΤΡΩΝ ΜΕ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ

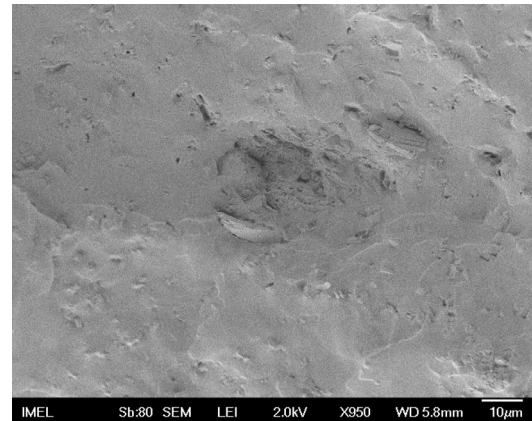
Ελήφθησαν φωτογραφίες SEM της διατομής όλων των κατηγοριών μεμβρανών για να ληφθούν πληροφορίες για τη φυσική κατάσταση και τη διασπορά των δραστικών ουσιών. Αντιπροσωπευτικές φωτογραφίες παρουσιάζονται στα Σχήματα 6.1 – 6.3.



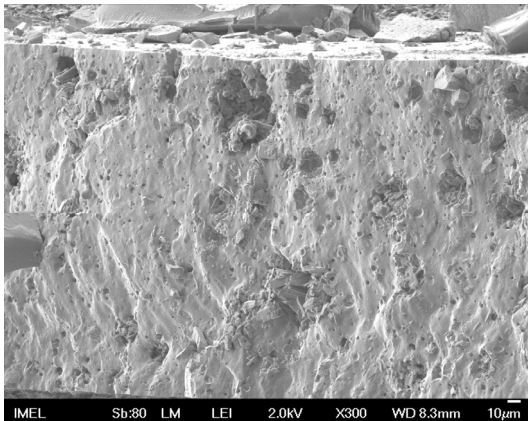
Σχήμα 6.1 Φωτογραφίες SEM των μητρών που περιέχουν θεοβρωμίνη (TBR). Οι φωτογραφίες (α), (β) αφορούν μήτρα PDMS σε δύο διαφορετικές μεγεθύνσεις και οι φωτογραφίες (γ), (δ) μήτρα PDMS-PEG10 επίσης σε δύο διαφορετικές μεγεθύνσεις.



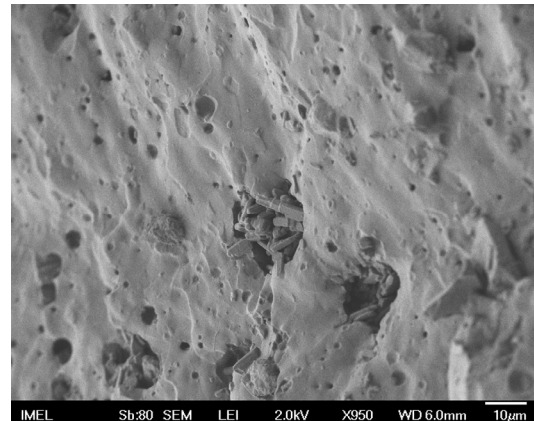
(α)



(β)

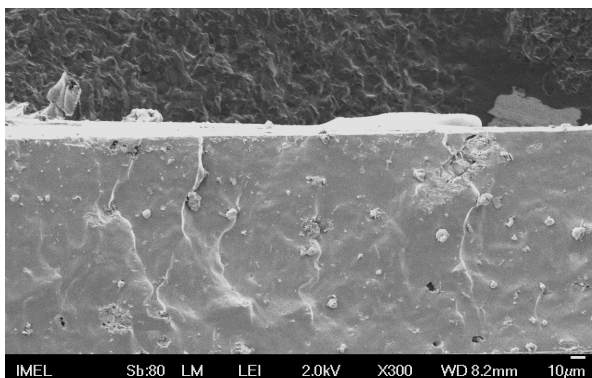


(γ)

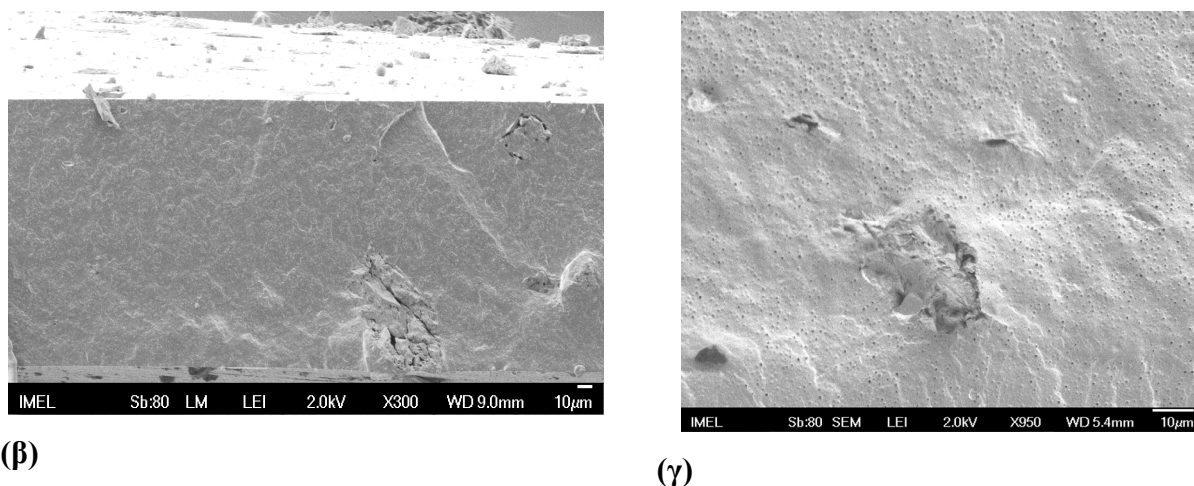


(δ)

Σχήμα 6.2 Φωτογραφίες SEM των μητρών που περιέχουν θεοφυλλίνη (TPL). Οι φωτογραφίες (α), (β) αφορούν μήτρα PDMS σε δύο διαφορετικές μεγεθύνσεις και οι φωτογραφίες (γ), (δ) μήτρα PDMS-PEG10 επίσης σε δύο διαφορετικές μεγεθύνσεις.



(α)



Σχήμα 6.3 Φωτογραφίες SEM των μητρών που περιέχουν καφεΐνη (CAF). Οι φωτογραφίες (α) αφορούν μήτρα PDMS και οι φωτογραφίες (β) και (γ) μήτρα PDMS-PEG10 επίσης σε δύο διαφορετικές μεγεθύνσεις.

Από τις παραπάνω φωτογραφίες SEM παρατηρείται ότι:

- Η ενσωματωμένη θεοβρωμίνη μέσα στην καθαρή PDMS σχηματίζει έντονα συσσωματώματα (Σχήμα 6.1). Αντίθετα, η θεοφυλλίνη και η καφεΐνη εμφανίζουν πιο λείες τομές (Σχήματα 6.2 και 6.3 αντίστοιχα). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει καλύτερη διασπορά της θεοφυλλίνης και της καφεΐνης στις μήτρες PDMS.
- Όσον αφορά τις φωτογραφίες των μητρών που περιέχουν PEG 10% w/w αξίζει να ανατρέξουμε στις φωτογραφίες από το Κεφάλαιο 5 (Σχήμα 5.4) όπου διακρίνεται ότι η PEG σχηματίζει σφαιρικές περιοχές (διαμέτρου 4 – 8 μm) οι οποίες είναι ομοιόμορφα κατανεμημένες σε όλη τη συνεχή φάση της PDMS. Οι φωτογραφίες των μητρών PDMS-PEG που περιέχουν επιπλέον και φάρμακο δείχνουν πως η παρουσία των φαρμάκων ενδέχεται να αλλάζει τη μορφολογία της σύνθετης μήτρας PDMS-PEG και ειδικότερα την εικόνα που παρουσιάζει η PEG στη φάση της PDMS. Πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση της θεοφυλλίνης, οι σφαιρικές περιοχές της PEG παραμένουν σφαιρικές και διατηρούν περίπου το ίδιο μέγεθος που είχαν και πριν την ενσωμάτωση της δραστικής ουσίας (θεοφυλλίνη). Μέσα από ορισμένες σφαιρικές περιοχές εμφανίζονται επίσης και τα συσσωματώματα της θεοφυλλίνης (Σχήμα 6.2γ και 6.2δ). Αντίθετα με τη θεοφυλλίνη, οι μήτρες PDMS-PEG που περιέχουν θεοβρωμίνη και καφεΐνη παρουσιάζουν αρκετά διαφορετική εικόνα. Οι σφαιρικές περιοχές της PEG σε αυτήν την περίπτωση είναι περισσότερες και μικρότερου μεγέθους (Σχήματα 6.1

και 6.3). Η θεοβρωμίνη επιπλέον στη σύνθετη μήτρα PDMS-PEG εμφανίζει έντονα συσσωματώματα, κάτι το οποίο δε φαίνεται να ισχύει στην περίπτωση της καφεΐνης (Σχήματα 6.2).

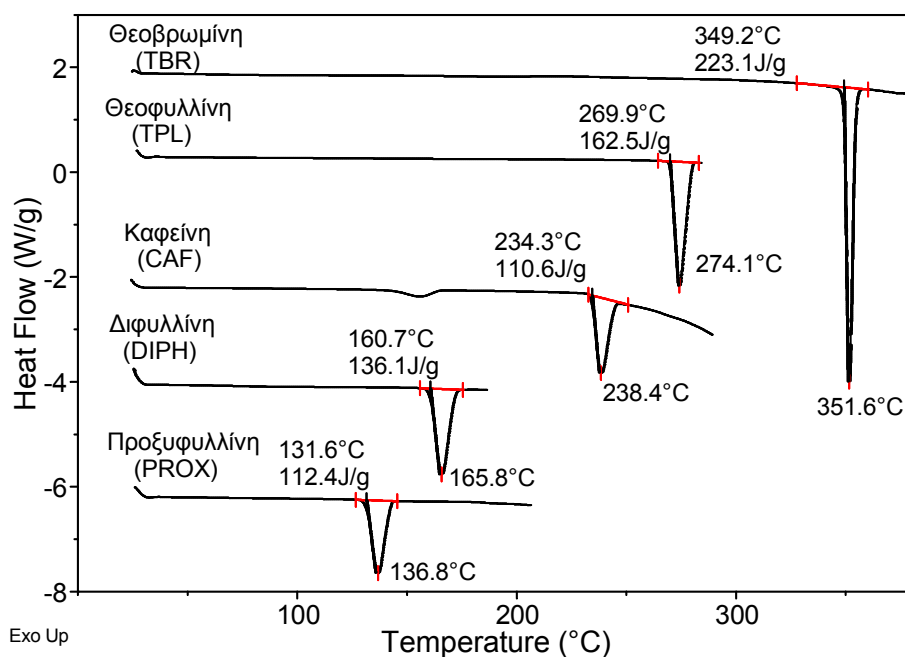
Σύμφωνα με τις αντίστοιχες φωτογραφίες SEM που ελήφθησαν για τη διφυλλίνη και προξυφυλλίνη, οι δύο αυτές δραστικές ουσίες εμφανίζουν παρόμοια εικόνα με την περίπτωση της θεοβρωμίνης.

6.1.2 ΘΕΡΜΙΚΟΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΜΗΤΡΩΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

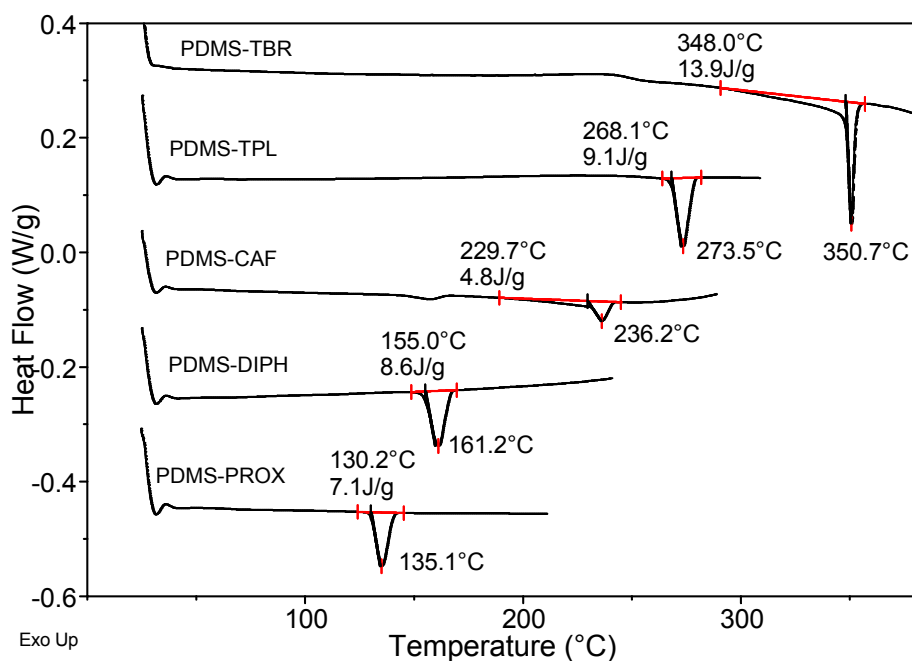
Πληροφορίες σχετικά με τη φυσική κατάσταση των δραστικών ουσιών μέσα στις πολυμερικές μήτρες εξήχθησαν και από πειράματα διαφορικής θερμικής ανάλυσης (DSC). Στα πειράματα DSC οι μήτρες PDMS και PDMS-PEG με ενσωματωμένες τις δραστικές ουσίες θερμάνθηκαν με ρυθμό 5°C/min μέχρι τη θερμοκρασία τήξεως της καθεμιάς. Η ενδόθερμη κορυφή τήξεως που προέκυψε από τη θέρμανση της καθαρής κρυσταλλικής δραστικής ουσίας, χρησιμοποιήθηκε για να προσδιορισθεί η ενθαλπία τήξεως ΔH_o (εκφρασμένη σε J/g_{κρυσταλλικού φαρμάκου}). Τα θερμογραφήματα που προέκυψαν φαίνονται στο σχήμα 6.4.

Οι τιμές που προσδιορίστηκαν πειραματικά για την ενθαλπία τήξεως ΔH_o βρίσκονται σε ικανοποιητική συμφωνία με βιβλιογραφικές τιμές. Συγκεκριμένα, οι Martin et al¹ προσδιόρισαν τιμές ΔH_o για τις θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη ίσες με 228.1 J/g, 164.8 J/g και 108.7 J/g αντίστοιχα που συγκρίνονται ικανοποιητικά με τις τιμές του Σχήματος 6.4.

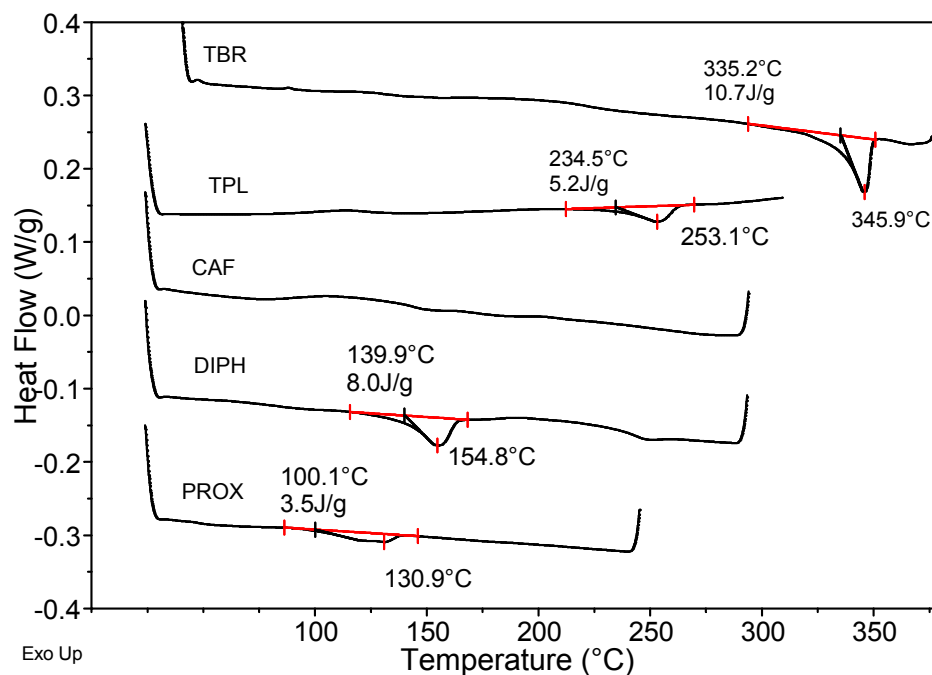
Στα σχήματα 6.5 και 6.6 παρουσιάζονται αντιπροσωπευτικά θερμογραφήματα με τις δραστικές ουσίες ενσωματωμένες στις μήτρες καθαρής PDMS και στις σύνθετες μήτρες PDMS-PEG με ποσοστό PEG 10% w/w.



Σχήμα 6.4 Θερμογραφήματα DSC των καθαρών δραστικών ουσιών. Ρυθμός θέρμανσης 5°C/min. Οι καμπύλες έχουν μετατοπιστεί στον άξονα ψ για λόγους ευκρίνειας.



Σχήμα 6.5 Θερμογραφήματα DSC των μητρών PDMS που περιέχουν τις δραστικές ουσίες σε ποσοστό 0.065 g/g. Ρυθμός θέρμανσης 5°C/min. Οι καμπύλες έχουν μετατοπιστεί στον άξονα ψ για λόγους ευκρίνειας.



Σχήμα 6.6 Θερμογραφήματα DSC για τις μήτρες PDMS-PEG10 που περιέχουν τις δραστικές ουσίες σε ποσοστό 0.059 g/g. Ρυθμός θέρμανσης 5°C/min. Οι καμπύλες έχουν μετατοπιστεί στον άξονα ψ για λόγους ευκρίνειας.

Στον Πίνακα 6.1 παρουσιάζονται οι λόγοι των ενθαλπιών τήξεως του κάθε φαρμάκου, ΔH (J/g_{μήτρας}) στις μήτρες PDMS και PDMS-PEG10 ως προς τις ενθαλπίες τήξεως των 100% κρυσταλλικών φαρμάκων, ΔH_0 (J/g_{κρυσταλλικού φαρμάκου}).

Πίνακας 6.1 Ποσότητα κρυσταλλικού φαρμάκου στη μήτρα, όπως υπολογίστηκε από τα θερμογραφήματα DSC. Η συνολική ποσότητα ενσωματωμένου φαρμάκου είναι 0.065 g/g για τις μήτρες PDMS και 0.059 g/g για τις μήτρες PDMS-PEG10.

Φάρμακο	$\Delta H/\Delta H_0$ (g κρυσταλλικού φαρμάκου / g μήτρας)	
	PDMS	PDMS-PEG10
TBR	0.062	0.048
TPL	0.055	0.031
CAF	0.043	-
DIPH	0.063	0.059
PROX	0.063	0.031

Ο λόγος των ενθαλπιών $\Delta H / \Delta H_0$ παριστά την ποσότητα του κρυσταλλικού φαρμάκου μέσα στη μήτρα ($\text{γκρυσταλλικού φαρμάκου} / \text{γμήτρας}$), στη θερμοκρασία τήξης του κάθε φαρμάκου. Παρατηρούμε πως η μικρότερη τιμή του λόγου αφορά στην καφεΐνη και οι μεγαλύτερες στη διφυλλίνη, προξυφυλλίνη και θεοβρωμίνη. Με δεδομένο ότι η συνολική ενσωματωμένη ποσότητα είναι για όλα τα φάρμακα 0.065 g/γμήτρας σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Πίνακα 6.1 το μεγαλύτερο μέρος της ενσωματωμένης διφυλλίνης, προξυφυλλίνης και θεοβρωμίνης βρίσκεται σε κρυσταλλική μορφή μέσα στη μήτρα PDMS. Στην περίπτωση των σύνθετων μητρών PDMS-PEG10 ο λόγος $\Delta H/\Delta H_0$ δεν μεταβάλλεται σημαντικά στην περίπτωση της διφυλλίνης και της θεοβρωμίνης αλλά μειώνεται για τη θεοφυλλίνη και την προξυφυλλίνη. Τέλος η καφεΐνη δεν εμφανίζει καμία ενδόθερμη κορυφή τήξεως όταν είναι ενσωματωμένη στις μήτρες PDMS-PEG. Επιπλέον από τα θερμογραφήματα είναι εμφανές πως για κάθε φάρμακο η οξύτητα της κορυφής και η τιμή της θερμοκρασίας τήξεως μένουν πρακτικά ανέπαφες με την ενσωμάτωση του κάθε φαρμάκου στις μήτρες PDMS. Αντίθετα η ενσωμάτωσή τους στις σύνθετες μήτρες PDMS-PEG οδηγεί σε περισσότερο ευρείες ενδόθερμες κορυφές τήξεως. Επίσης η θερμοκρασία τήξεως του φαρμάκου στις σύνθετες μήτρες παρουσιάζει μια μείωση $\sim 6 - 10^\circ\text{C}$ σε σχέση με την αντίστοιχη θερμοκρασία στις μήτρες καθαρής PDMS.

Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί πως η ποσότητα του μη κρυσταλλικού φαρμάκου που προσδιορίστηκε από τα θερμογραφήματα των Σχημάτων 6.5 και 6.6, δεν αποτελεί αξιόπιστη εκτίμηση της διαλυτότητας του φαρμάκου στην πολυμερική μήτρα στους 37°C (θερμοκρασία που διεξάγονται τα περισσότερα πειράματα αποδόσμευσης που παρουσιάζονται σε επόμενα κεφάλαια), καθώς το φάρμακο ενδέχεται να τακεί μερικώς καθώς αυξάνεται η θερμοκρασία κατά τη διάρκεια του πειράματος DSC^{2,3}. Παρόλα αυτά, με βάση τις παρατηρήσεις που προηγήθηκαν, διαφαίνεται μια τάση μεγαλύτερης διάλυσης της καφεΐνης και της θεοφυλλίνης στην μήτρα PDMS και παρουσιάζουν μεγαλύτερη φυσική αλληλεπίδραση και αναμειξιμότητα με το πολυμερές⁴. Επίσης παρουσία της υδρόφιλης PEG επηρεάζονται περισσότερο, όσον αφορά τη διάλυσή τους, η θεοφυλλίνη, η προξυφυλλίνη και φυσικά η καφεΐνη που δεν εμφανίζει ενδόθερμη κορυφή τήξεως.

6.1.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΔΙΟΓΚΩΣΗΣ ΤΩΝ ΜΗΤΡΩΝ PDMS-PEG ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενο κεφάλαιο για να εκτιμηθεί η δικτύωση της PDMS παρουσία της PEG πραγματοποιήθηκαν πειράματα διόγκωσης σε τολουόλιο (Κεφάλαιο 5, παράγραφος 5.4) αφού προηγουμένως οι σύνθετες μήτρες PDMS-PEG είχαν εκπλυθεί σε χλωροφόρμιο (CHCl_3). Από τα συμπεράσματα του Κεφαλαίου 5 (παράγραφος 5.4) προέκυψε πως η παρουσία της PEG τουλάχιστον σε ποσοστά έως και 10% w/w παρεμποδίζει τη δικτύωση και οδηγεί σε αραιότερο δίκτυο PDMS το οποίο έχει τη δυνατότητα να διογκωθεί περισσότερο στο τολουόλιο. Στο παρόν κεφάλαιο εξετάστηκε η επίδραση που έχουν τα διάφορα φάρμακα στο δίκτυο της PDMS. Όσον αφορά τις μήτρες που περιείχαν φάρμακο αυτές εμβαπτίστηκαν απευθείας σε τολουόλιο μετά το τέλος της αποδέσμευσης, έτσι ώστε να έχει απομακρυνθεί όλη η ποσότητα του φαρμάκου. Για τις σύνθετες μήτρες PDMS-PEG που περιείχαν τα φάρμακα, μετά το τέλος της αποδέσμευσης, ακολουθήθηκε η διαδικασία που περιγράφηκε στην Παράγραφο 5.4. Χρησιμοποιείται η Σχέση (5.1) και υπολογίζονται οι βαθμοί διόγκωσης. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα αυτών των πειραμάτων:

Πίνακας 6.2 Αποτελέσματα πειραμάτων διόγκωσης σε τολουόλιο των μητρών που περιέχουν δραστικές ουσίες.

<i>Μήτρα</i>	<i>Βαθμός διόγκωσης, q</i>
PDMS	2.81 ± 0.07
PDMS-TPL	2.92 ± 0.06
PDMS-CAF	2.9 ± 0.03
PDMS-DIPH	2.92 ± 0.05
PDMS-PROX	3.08 ± 0.05
PDMS-PEG10-TPL	3.64 ± 0.03
PDMS-PEG10-CAF	3.34 ± 0.11
PDMS-PEG10-DIPH	3.14 ± 0.05
PDMS-PEG10-PROX	3.44 ± 0.07

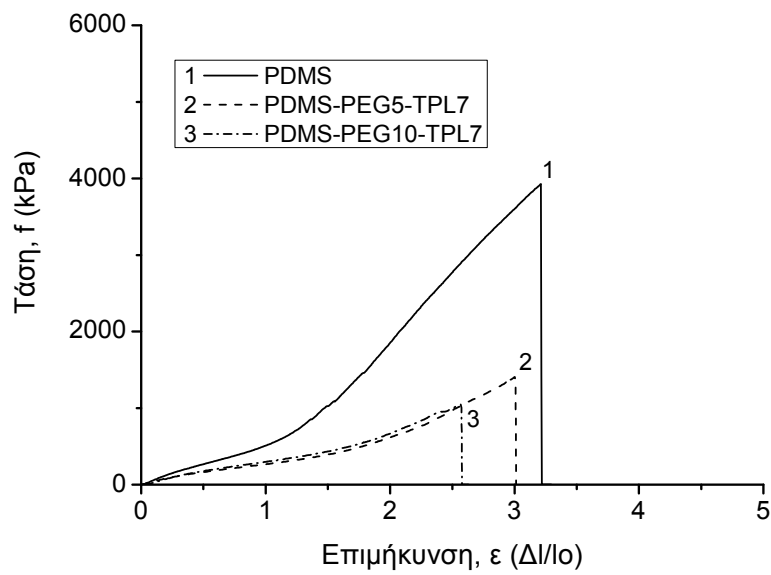
Από τον Πίνακα 6.2 παρατηρείται ότι όλα τα φάρμακα έχουν παρόμοια επίδραση στο βαθμό διόγκωσης η οποία είναι σχετικά μικρή. Αυτό σημαίνει πως η παρουσία των δραστικών ουσιών δεν επηρεάζει σημαντικά τη δικτύωση της PDMS και το πλέγμα διατηρεί ως επί το πλείστον την αρχική του πυκνότητα των σταυροδεσμών. Αντίθετα παρατηρείται μια σχετική αύξηση του βαθμού διόγκωσης των σύνθετων μητρών PDMS-PEG10 παρουσία των δραστικών ουσιών. Συγκρίνοντας όμως τις τιμές των βαθμών διόγκωσης των σύνθετων μητρών PDMS-PEG10 παρουσία των δραστικών ουσιών με τις αντίστοιχες των σύνθετων μητρών PDMS-PEG10 (Πίνακας 5.4) διαπιστώνεται πως η αύξηση της τιμής του q είναι πρακτικά ίδια με αυτή που προκαλείται από την παρουσία της PEG, απουσία δραστικών ουσιών. Η παρουσία των φαρμάκων δεν οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση του βαθμού διόγκωσης.

6.1.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΙΣ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

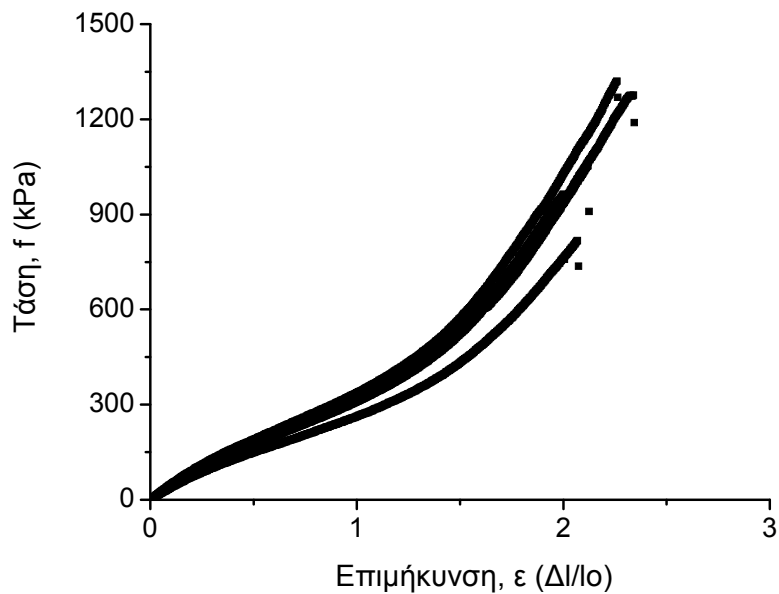
Επιλέχθηκε ένα φάρμακο (θεοφυλλίνη) και μελετήθηκε η επίδρασή του στις μηχανικές ιδιότητες της μήτρας καθαρής PDMS καθώς και της σύνθετης μήτρας PDMS με διάφορα ποσοστά PEG. Η επιλογή της θεοφυλλίνης έγινε με κριτήρια τα οποία θα αναλυθούν στην εισαγωγή του Κεφαλαίου 7. Η επίδραση της θεοφυλλίνης στις μήτρες PDMS-PEG παρατίθεται στο Σχήμα 6.7, όπου εμφανίζονται αντιπροσωπευτικές καμπύλες τάσης – επιμήκυνσης των μητρών PDMS με ποσοστά PEG 5 και 10% w/w. Το ποσοστό ενσωμάτωσης της θεοφυλλίνης είναι σε όλες τις κατηγορίες μεμβρανών 7% ανά βάρος PDMS.

Στο Σχήμα 6.8 παρουσιάζεται η επαναληψιμότητα των μετρήσεων για μήτρες PDMS-PEG10-TPL7.

Από την κλίση των αρχικών ευθύγραμμων τμημάτων προκύπτει το μέτρο ελαστικότητας και από το σημείο θραύσης προκύπτει η αντοχή στον εφελκυσμό. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.3.



Σχήμα 6.7 Αντιπροσωπευτικές καμπύλες τάσης – επιμήκυνσης για μήτρες PDMS-PEG με ποσοστά PEG 5 και 10% παρουσία θεοφυλλίνης.

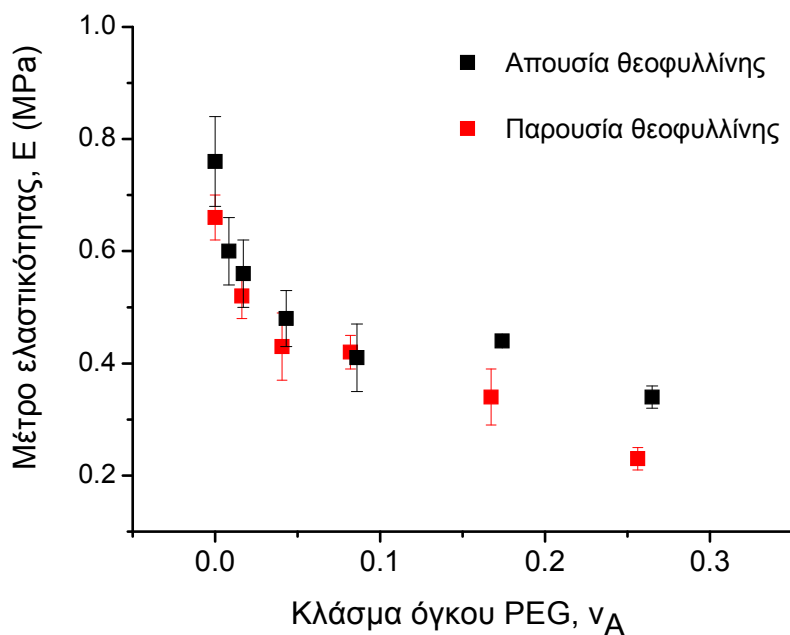


Σχήμα 6.8 Καμπύλες τάσης f ως προς την ανεγμένη επιμήκυνση ϵ για τη μήτρα PDMS-PEG10-TPL. Ποσοστό ενσωμάτωσης θεοφυλλίνης 0.059 g/g.

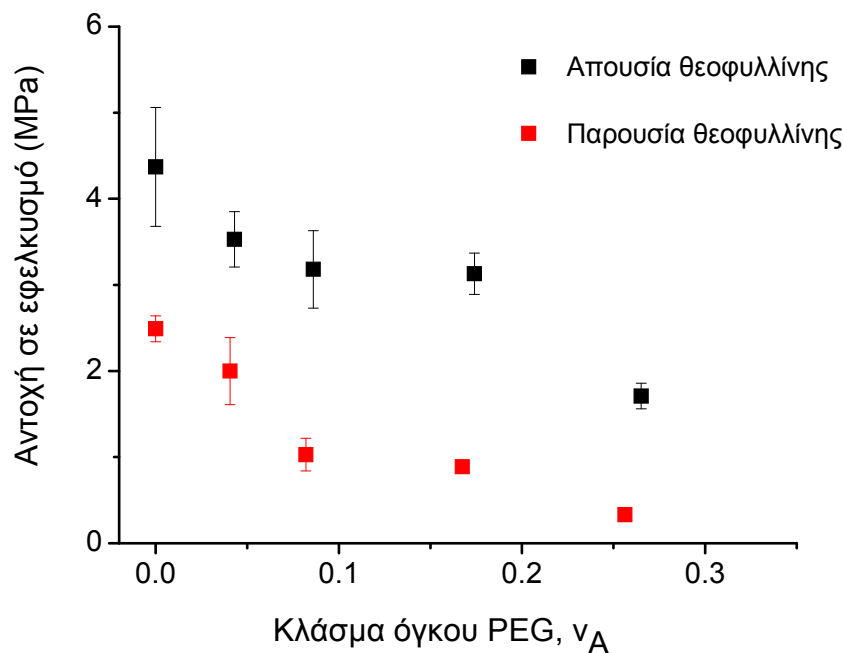
Πίνακας 6.3 Αποτελέσματα πειραμάτων εφελκυσμού για τις μήτρες PDMS και PDMS-PEG με ενσωματωμένη θεοφυλλίνη.

Μεμβράνη	Μήτρες PDMS και PDMS-PEG με ενσωματωμένη θεοφυλλίνη	
	Μέτρο ελαστικότητας	Αντοχή στον εφελκυσμό
	E (MPa)	(MPa)
PDMS	0.76 ± 1.08	4.37 ± 0.69
PDMS-TPL	0.66 ± 0.04	2.49 ± 0.15
PDMS-PEG2-TPL	0.52 ± 0.04	1.02 ± 0.2
PDMS-PEG5-TPL	0.43 ± 0.06	2.01 ± 0.39
PDMS-PEG10-TPL	0.42 ± 0.03	1.03 ± 0.19
PDMS-PEG20-TPL	0.34 ± 0.05	0.89 ± 0.05
PDMS-PEG30-TPL	0.23 ± 0.02	0.33 ± 0.06

Η εξάρτηση του μέτρου ελαστικότητας και της αντοχής στον εφελκυσμό από το κλάσμα όγκου της PEG παρουσιάζεται στο Σχήμα 6.9 όπου έχουν προστεθεί και οι αντίστοιχες τιμές του E για τις μήτρες PDMS-PEG χωρίς θεοφυλλίνη (Πίνακας 5.6).



(α)



(β)

Σχήμα 6.9 Επίδραση της θεοφυλλίνης (α) στο μέτρο ελαστικότητας και (β) την αντοχή σε εφελκυσμό των μητρών PDMS και PDMS με διάφορα ποσοστά PEG. (α) Μέτρο ελαστικότητας συναρτήσει του κλάσματος όγκου της PEG (β) Αντοχή σε εφελκυσμό συναρτήσει του κλάσματος όγκου της PEG.

Σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα του Κεφαλαίου 5 (5.5) μπορούν να εξαχθούν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Όπως έχει ήδη αναφερθεί η παρουσία της PEG οδηγεί σε μείωση του μέτρου ελαστικότητας των μητρών PDMS-PEG. Στην περίπτωση που έχει ενσωματωθεί και θεοφυλλίνη στις μήτρες υπάρχει μια επιπλέον μείωση στο μέτρο ελαστικότητας. Η μείωση αυτή είναι πολύ μικρή για ποσοστά μέχρι και 10% w/w PEG και γίνεται σημαντική για ποσοστά 20 και 30% w/w. Η θεοφυλλίνη βρίσκεται σε μορφή συσσωματωμάτων μέσα στις μήτρες (φωτογραφίες SEM Σχήμα 6.2). Ενδεχομένως λοιπόν και κατά τη διάρκεια της παρασκευής των μητρών να μη γίνεται πλήρης κάλυψη του φαρμάκου από το πολυμερές και να διαμορφώνονται κενά περιφερειακά των περιοχών του φαρμάκου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον εγκλωβισμό αέρα κατά τη διαδικασία δικτύωσης της μήτρας. Ο αέρας έχει σχεδόν μηδενικό μέτρο ελαστικότητας. Συμπερασματικά η μείωση

του μέτρου ελαστικότητας που παρατηρείται παρουσία της θεοφυλλίνης πιθανόν να οφείλεται στον αέρα που έχει εγκλωβιστεί.

- Όσον αφορά τις τιμές της αντοχής στον εφελκυσμό παρατηρούμε πως οι μήτρες PDMS-PEG με ενσωματωμένη θεοφυλλίνη έχουν συστηματικά μικρότερες τιμές σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές των μητρών PDMS-PEG χωρίς ενσωματωμένη θεοφυλλίνη.

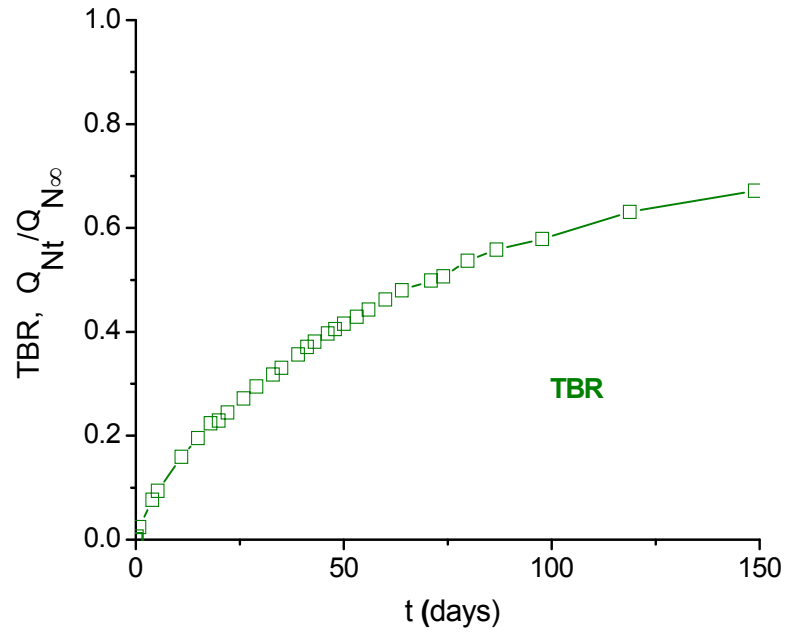
6.2 ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΑΠΟ ΜΗΤΡΕΣ PDMS

Μελετήθηκαν 5 φάρμακα με το ίδιο ποσοστό ενσωμάτωσης (0.065g/g) στην μήτρα της καθαρής PDMS. Για την παρουσίαση και ανάλυση των αποτελεσμάτων, τα 5 φάρμακα διακρίθηκαν σε δυο κατηγορίες, εκείνα που δεν προκαλούν εισρόφιση νερού κατά την διάρκεια της αποδέσμευσης, λόγω σχετικά χαμηλής διαλυτότητας στο νερό, και σε εκείνα που έχουν ωσμωτική δράση ικανή να προκαλέσει σημαντική εισρόφιση νερού στις μήτρες PDMS.

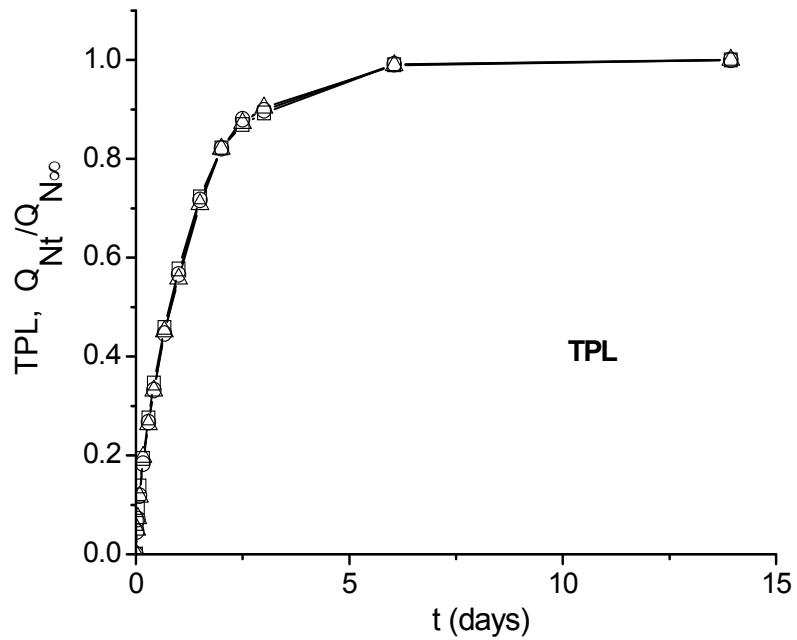
6.2.1 ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΘΕΟΒΡΩΜΙΝΗ, ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΦΕΪΝΗ ΣΤΟΥΣ 37°C

Χαρακτηριστικά αποτελέσματα των πειραμάτων αποδέσμευσης για την πρώτη κατηγορία φαρμάκων που εξετάστηκε (θεοβρωμίνη TBR, θεοφυλλίνη TPL, καφεΐνη CAF) παρουσιάζονται στο Σχήμα 6.10 ως ποσοστό $Q_N/Q_{N\infty}$ ως προς το χρόνο. Στο Σχήμα 6.11 που παρουσιάζονται συγκριτικά τα αποτελέσματα και για τα 3 φάρμακα χρησιμοποιείται η κλίμακα $t^{1/2}/L$ ($s^{1/2}/cm$), αφενός για να διαπιστωθεί εάν η αποδέσμευση ακολουθεί την κινητική διαχύσεως (γραμμικότητα ως προς $t^{1/2}$ Εξίσωση 1.25) αφετέρου ώστε να κανονικοποιηθεί η κλίμακα του χρόνου ως προς το πάχος των μητρών. Για κάθε φάρμακο μελετήθηκαν δύο έως τρία δείγματα για να ελεγχθεί η επαναληψιμότητα των μετρήσεων. Όπως αναφέρθηκε, τα τρία αυτά φάρμακα έχουν σχετικά μικρές διαλυτότητες στο νερό και η ενσωμάτωσή τους στις μήτρες PDMS δεν προκαλεί εισρόφιση νερού σε αυτές κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης. Το γεγονός αυτό επιτρέπει την ανάλυση των δεδομένων με βάση το

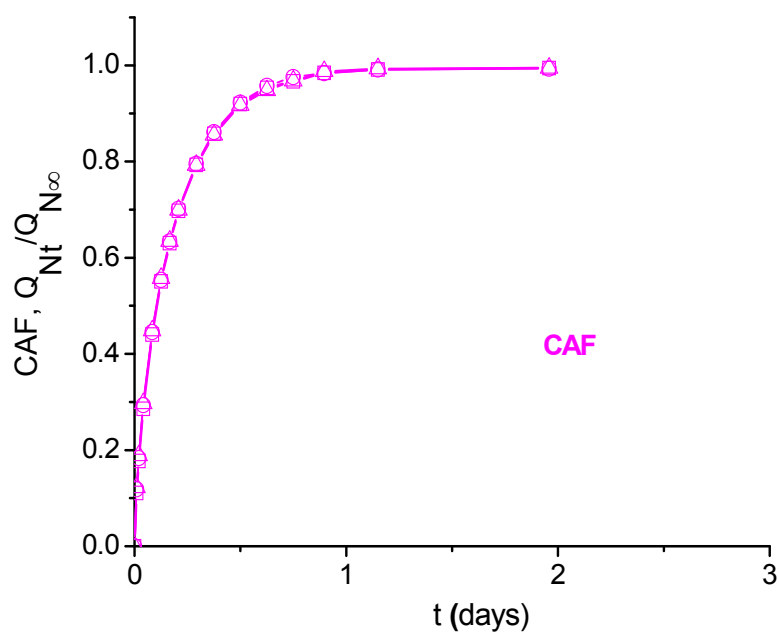
θεωρητικό πρότυπο του Higuchi (Εξίσωση 1.25) το οποίο αναφέρεται σε μηχανισμό διαχύσεως, απουσία άλλων παράλληλων φαινομένων.



(α)

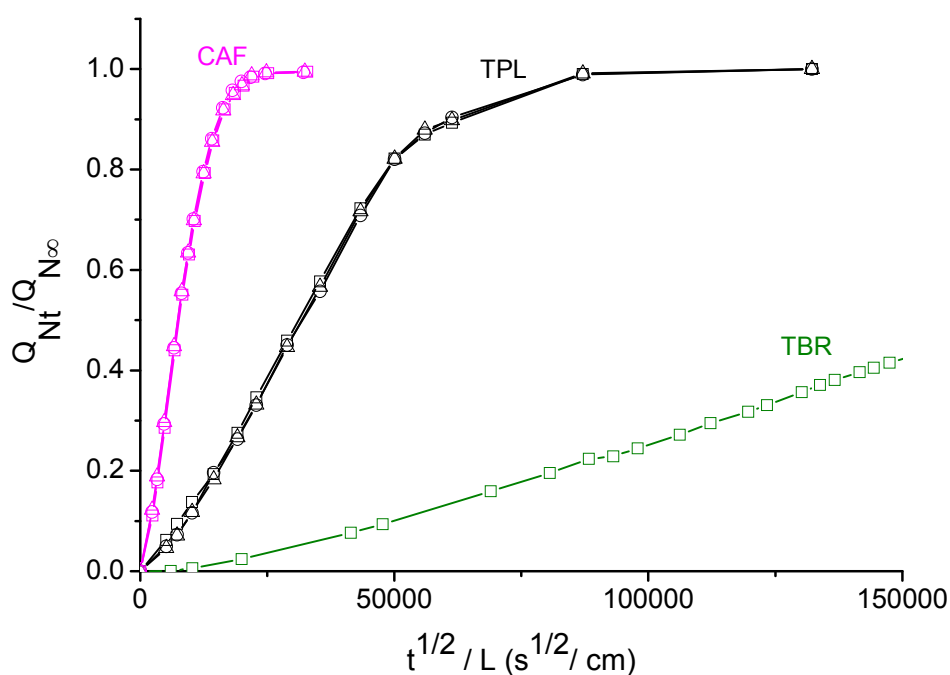


(β)



(γ)

Σχήμα 6.10 Καμπύλες κινητικής αποδέσμευσης συναρτήσει του χρόνου για (α) θεοβρωμίνη ($L=141\mu\text{m}$) (β) θεοφυλλίνη ($L=83\mu\text{m}$) και (γ) καφεΐνη ($L=127\mu\text{m}$).



Σχήμα 6.11 Κινητική αποδέσμευσης των φαρμάκων TBR, TPL και CAF από μήτρες καθαρής PDMS στους 37°C σε διάγραμμα ποσοστού αποδέσμευσης, $Q_{Nt}/Q_{N\infty}$ συναρτήσει της τετραγωνικής ρίζας του χρόνου (ανηγμένης ως προς το πάχος της μεμβράνης). Το αρχικό φορτίο του φαρμάκου στη μήτρα είναι 0.065g/g .

Από τις κινητικές αποδέσμευσης στην ανηγμένη κλίμακα χρόνου είναι εμφανής η ταχύτατη αποδέσμευση της καφεΐνης. Ακολουθεί η θεοφυλλίνη και τέλος η θεοβρωμίνη. Σε μη κανονικοποιημένη κλίμακα και σε πραγματικό χρόνο (Σχήμα 6.10), παρά τις διαφορές στα πάχη των μητρών, φαίνεται επίσης καθαρά η προαναφερθείσα διαφορά στις ταχύτητες αποδέσμευσης. Στην περίπτωση της καφεΐνης το 80% της ποσότητας που έχει η μήτρα PDMS-CAF αποδεσμεύεται σε 0.5 μέρες (Σχήμα 6.10α). Μικροί χρόνοι αποδέσμευσης παρατηρούνται επίσης και στην περίπτωση της θεοφυλλίνης, όπου η ίδια ποσότητα (80%) αποδεσμεύεται σε 2 μέρες (Σχήμα 6.10β). Αντίθετα στην περίπτωση της θεοβρωμίνης η αποδέσμευση πραγματοποιείται εξαιρετικά αργά (αποδεσμεύεται μόλις το 50% της συνολικής ποσότητας σε 70 μέρες). Τα τρία αυτά φάρμακα, έχουν παρόμοια μοριακά βάρη, MB, και τιμές συντελεστών κατανομής $\log K_{o/w}$ μικρότερες του 1. Επίσης παρουσιάζουν διαφορετικές διαλυτότητες στο νερό (Πίνακας 4.3). Παρόλα αυτά, ακόμα και η πλέον υδρόφιλη καφεΐνη, δεν προκαλεί εισρόφηση νερού στην μήτρα PDMS κατά τη χρονική διάρκεια της αποδέσμευσης αυτής από μήτρα PDMS σε καθαρό νερό.

Επίσης, όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.11, εκτός από μια μικρή απόκλιση στα αρχικά στάδια της αποδέσμευσης, ακολουθείται $\sqrt{t}$ κινητική. Με βάση τις διαπιστώσεις αυτές, τα αποτελέσματα του Σχήματος 6.11 μπορούν να ποσοτικοποιηθούν και να αναλυθούν περαιτέρω έχοντας ως βάση το θεωρητικό πρότυπο του Higuchi το οποίο αναφέρεται σε μηχανισμό διαχύσεως, απουσία άλλων παράλληλων φαινομένων (π.χ παράλληλη εισχώρηση διαλύτη) και αφορά σε υπέρκορα συστήματα που η αρχικά ενσωματωμένη ποσότητα φαρμάκου είναι πολύ μεγαλύτερη από τη διαλυτότητα του φαρμάκου στη μήτρα. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο χρησιμοποιούνται οι Εξισώσεις 1.25 και 1.26 (Θεωρητικό μέρος):

$$\frac{Q_{Nt}}{Q_{N\infty}} = 2\sqrt{\frac{2D_N C_{NS}^0 t}{L^2 C_{N0}}} \quad \text{η οποία μετασχηματίζεται στην} \quad \frac{Q_{Nt}}{Q_{N\infty}} = 2\sqrt{\frac{2P_N c_{NS}^0 t}{L^2 C_{N0}}}$$

Οι συντελεστές διαχύσεως D_N των τριών φαρμάκων δεν αναμένεται να διαφέρουν σημαντικά καθώς έχουν παρόμοια μοριακά βάρη. Επομένως, με βάση τις παραπάνω εξισώσεις για την ίδια αρχική συγκέντρωση φαρμάκου C_{N0} (όλες οι μήτρες PDMS περιέχουν το ίδιο φορτίο φαρμάκου) οι παρατηρούμενες διαφορές στους ρυθμούς της αποδέσμευσης αντικατοπτρίζουν κυρίως τις διαφορετικές διαλυτότητες στο

πολυμερές, C_{NS}^o . Στην επόμενη παράγραφο αναλύεται μέθοδος υπολογισμού της διαλυτότητας στο πολυμερές C_{NS}^o , με σκοπό να χρησιμοποιηθούν οι υπολογιζόμενες τιμές για τα τρία φάρμακα στην ανάλυση των αποτελεσμάτων της κινητικής αποδέσμευσης με βάση την Εξ 1.26.

6.2.2 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΩΝ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΗΝ PDMS

Η διαλυτότητα μιας ουσίας στο πολυμερές, C_{NS}^o , συνδέεται με τον αντίστοιχο συντελεστή κατανομής, K_N , μεταξύ του πολυμερούς και της εξωτερικής υδατικής φάσης, βάσει της σχέσης:

$$K_N = \frac{C_{NS}^o}{c_{NS}^o} \quad (6.1)$$

όπου c_{NS}^o είναι η διαλυτότητα του φαρμάκου στην εξωτερική φάση (στην προκειμένη περίπτωση η εξωτερική φάση είναι νερό). Η γνώση τόσο του K_N όσο και της C_{NS}^o είναι σημαντική για πολλές εφαρμογές και δεδομένου ότι η διαλυτότητα στο νερό μιας ουσίας είναι συνήθως γνωστή, αρκεί η τιμή μιας εκ των δυο για τον προσδιορισμό της άλλης, μέσω της Εξ. 6.1. Ο πειραματικός προσδιορισμός είναι δύσκολος ειδικά για ουσίες με μικρή διαλυτότητα στο πολυμερές. Στις περιπτώσεις αυτές μπορούμε να καταφύγουμε σε θεωρητικές σχέσεις προσδιορισμού του K_N συναρτήσει άλλων γνωστών ιδιοτήτων του συστήματος πολυμερούς-διαλυμένης ουσίας. Γενικά οι συντελεστές κατανομής μπορούν να υπολογιστούν από γραμμικές σχέσεις ελεύθερης ενέργειας μεταξύ κατανομής στην ισορροπία δραστικών ουσιών μικρού μοριακού βάρους σε δύο συστήματα διαλυτών, πολυμερές-νερό και οκτανόλη-νερό⁵:

$$\log K_N = a \log K_{o/w} + b \quad (6.2)$$

όπου $K_{o/w}$ είναι ο συντελεστής κατανομής οκτανόλης-νερού της ουσίας.

Στην παρούσα διατριβή, η εκτίμηση των τιμών K_N , στη θερμοκρασία που έγιναν τα πειράματα αποδέσμευσης (37°C) βασίστηκε στη Σχέση 6.3 που έχει προταθεί για τη

συσχέτιση των συντελεστών κατανομής δραστικών ουσιών σε οκτανόλη-νερό με τους συντελεστές κατανομής των ίδιων ουσιών σε PDMS-νερό⁵:

$$\log K_N = 1.52 \log K_{o/w} - 3.37 \quad (6.3)$$

όπου K_N είναι ο συντελεστής κατανομής PDMS-νερού της ουσίας. Οι Bao et al⁵ εξήγαγαν την Εξίσωση 6.3 από μια σειρά ουσιών με μικρό μοριακό βάρος, MB, και τιμές $\log K_{o/w}$ που κυμαίνονται από 1 έως 4 (αντιπροσωπεύοντας τάση συνεχούς αύξησης της λιποφιλικότητας κατά 3 τάξεις μεγέθους) και από πειραματικές τιμές για τον συντελεστή κατανομής K_N σε συστήματα PDMS-νερό στους 37°C, που επίσης καλύπτουν μεγάλο εύρος τιμών. Παρόλα αυτά και επειδή στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήσαμε δραστικές ουσίες που είναι ημιπολικές (με τιμές $\log K_{o/w}$ μικρότερες από 1), εξετάστηκε η αξιοπιστία της Εξ. 6.3 συλλέγοντας από τη βιβλιογραφία τιμές συντελεστών κατανομής K_N για α) διάφορα στεροειδή στην PDMS⁶ β) στεροειδή καθώς και άλλα πιο πολικά μόρια σε λάδι σιλικόνης⁷ και γ) αλκυλεστέρες του π-άμινο βενζοϊκού οξέος σε λάδι σιλικόνης⁸. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης παρουσιάζονται στο Σχήμα 6.12. Αναλυτικές πληροφορίες για τους συντελεστές κατανομής των δραστικών ουσιών που χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή του Σχήματος 6.12 παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.4 και 6.5.

Πίνακας 6.4. Πειραματικές τιμές συντελεστών κατανομής, K_N , σε PDMS-νερό στους 37°C που προέρχονται από την σημειούμενη βιβλιογραφική πηγή. Οι τιμές $\log K_{o/w}$ επίσης προέρχονται από τη βιβλιογραφία⁹. Τα στοιχεία του Πίνακα 6.4 χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή του Σχήματος 6.12.

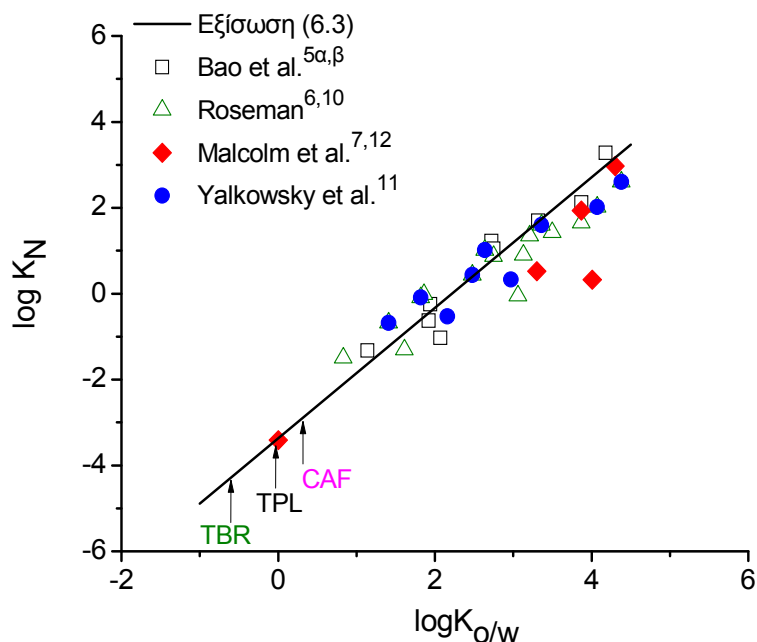
Δραστική ουσία	K_N	$\log K_N$	$\log K_{o/w}$
<i>Bao et al. 1988^{5a,b}</i>			
Codeine	0.0472	-1.326	1.14
Naltrexone	0.236	-0.627	1.92
Corticosterone	0.569	-0.244	1.94
Amobarbital	0.0936	-1.028	2.07
Meperidine	16.8	1.225	2.72
Androsrt-4-ene-3,17-dione	11.1	1.045	2.75
Testosterone	49.7	1.696	3.32
Progesterone	133.3	2.123	3.87

L-Methadone	1920	3.2833	4.18
<i>Roseman, 1980^{6,10}</i>			
p-Aminoacetophenone	0.0321	-1.493	0.83
Androstenedione	7.4	0.869	2.75
Estrone	8.0	0.903	3.13
Ethyl-p-aminobenzoate	0.966	-0.015	1.86
Hydrocortisone	0.05	-1.301	1.61
17a-Hydroxyprogesterone	0.89	-0.050	3.06
Medroxyprogesterone acetate	26.9	1.429	3.5
Norprogesterone	22.4	1.350	3.21
Progesterone	45.0	1.653	3.87
	59.4	1.773	
<i>Yalkowsky et al., 1972¹¹</i>			
Methyl aminobenzoate	0.208	-0.681	1.41
Ethyl aminobenzoate	0.817	-0.087	1.82
Propyl aminobenzoate	2.75	0.439	2.48
Butyl aminobenzoate	10.3	1.012	2.64
Pentylester	39.5	1.596	3.36
Hexyl aminobenzoate	105	2.021	4.07

Πίνακας 6.5. Πειραματικές τιμές διαλυτότητας σε λάδι σιλικόνης, C_{NS}^o , που προσδιορίστηκαν στους 37°C, από τους Malcolm et al.^{7,12} καθώς επίσης και οι αντίστοιχες τιμές διαλυτότητας στο νερό, c_{NS}^o , στους 37°C που χρησιμοποιήθηκαν για να υπολογιστεί ο αντίστοιχος K_N (Εξ. 6.1) όπως και οι $\log K_{o/w}$, για την κατασκευή του Σχήματος 6.12.

Δραστική ουσία	Διαλυτότητα σε λάδι σιλικόνης $C_{NS}^o, \text{mg/ml}$	Διαλυτότητα στο νερό $c_{NS}^o, \text{mg/ml}$	K_N	$\log K_N$	$\log K_{o/w}$
Metronidazole	0.006	15.48 ¹³	0.0003	-3.4116	0
17b-Estradiol	0.004	0.0019 ¹⁴	2.105	0.3233	4.01
Oxybutynin	11.249	0.012 ¹⁵	937.41	2.9719	4.3

testosterone	0.13	0.039 ¹⁶	3.33	0.5229	3.3
progesterone	0.6	0.007 ¹⁷	85.71	1.9331	3.87



Σχήμα 6.12 Συσχέτιση των συντελεστών κατανομής διαφόρων δραστικών ουσιών σε οκτανόλη-νερό ($K_{O/W}$) και PDMS-νερό (K_N). Τα πειραματικά δεδομένα από τη βιβλιογραφία απεικονίζονται στο διάγραμμα με σημεία και η πρόβλεψη της εξίσωσης του Bao (Εξ. 6.3) απεικονίζεται με ευθεία. Με βέλη παρουσιάζονται οι υπολογιζόμενες τιμές για τις δραστικές ουσίες της παρούσας εργασίας TBR, TPL και CAF με βάση την ίδια εξίσωση⁵.

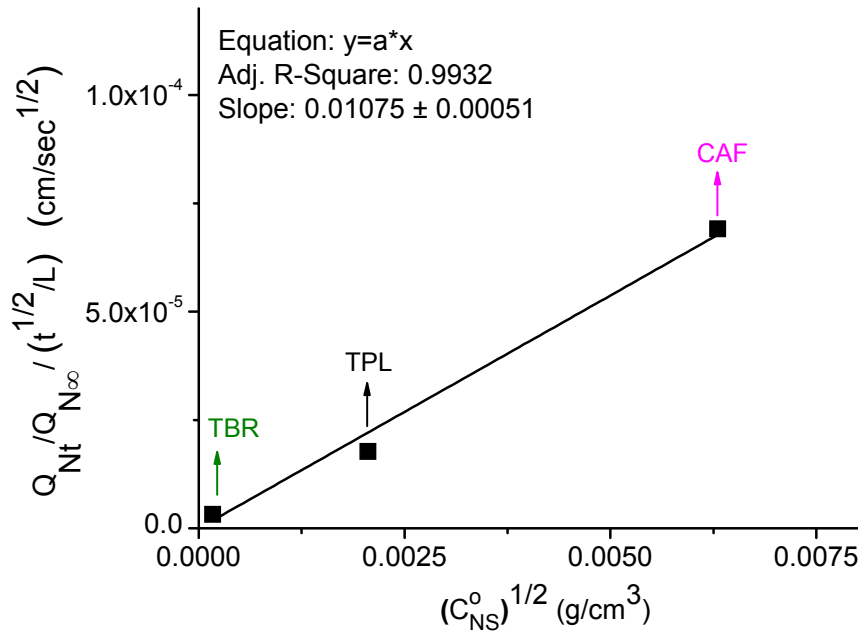
Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στο Σχήμα 6.12 παρέχουν επαρκή στοιχεία που δικαιολογούν τη χρήση της Εξ. 6.3 για λιγότερο λιπόφιλα φάρμακα από ότι αυτά που αρχικά χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή της. Να σημειώσουμε επίσης τα δεδομένα που προέκυψαν από μετρήσεις σε λάδι σιλικόνης συγκρίνονται ικανοποιητικά στο διάγραμμα του Σχήματος 6.12 με αυτά που προέκυψαν από μετρήσεις σε PDMS. Έτσι μπορούμε να βασιστούμε στα δεδομένα που σχετίζονται με το λάδι σιλικόνης και να τα χρησιμοποιήσουμε στην περίπτωση της PDMS με αξιόπιστα αποτελέσματα.

Οι συντελεστές κατανομής των TBR, TPL και CAF που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία υπολογίστηκαν από την Εξ. 6.3 χρησιμοποιώντας βιβλιογραφικές

τιμές $\log P_{o/w}$ -0.67, -0.05 και 0.26 αντίστοιχα¹⁸. Η τιμή του συντελεστή κατανομής, K_N , που υπολογίστηκε για την θεοφυλλίνη ήταν $\sim 4 \times 10^{-4}$, παρόμοια με την πειραματική τιμή που δίνουν οι Malcolm et al⁷ για τη μετρονιδαζόλη, ένα φάρμακο με παρόμοια λιποφιλικότητα και διαλυτότητα στο νερό. Η αντίστοιχη τιμή K_N για την καφεΐνη ήταν μεγαλύτερη (1.06×10^{-3}) και αυτή της θεοβρωμίνης μια τάξη μεγέθους μικρότερη (4.1×10^{-5}). Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν αυτές οι τιμές K_N σε συνδυασμό με τις διαλυτότητες των φαρμάκων στο νερό (Πίνακας 4.3) για να υπολογιστεί η διαλυτότητα των φαρμάκων στην PDMS, C_{NS}^o από την Εξ. 6.1. Οι τιμές που υπολογίστηκαν είναι 2.9×10^{-8} , 4.2×10^{-6} και 3.9×10^{-5} g/cm³ για τις θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη αντίστοιχα. Παρατηρούμε πως αυτές οι διαλυτότητες είναι πολύ μικρότερες από την αρχική συγκέντρωση του φαρμάκου που ενσωματώθηκε στη μήτρα PDMS σε αυτή την εργασία ($5.9\text{--}6.5 \times 10^{-2}$ g/g), ώστε οι μήτρες να θεωρούνται υπέρκορες ως προς το φορτίο του φαρμάκου και να είναι δυνατή η ανάλυση των αποτελεσμάτων αποδέσμευσης με βάση το μοντέλο Higuchi. Τέλος, να σημειώσουμε πως η σειρά με την οποία μειώνονται οι διαλυτότητες των φαρμάκων στην PDMS σχετίζεται με τη σειρά με την οποία αυξάνεται η ποσότητα του κρυσταλλικού φαρμάκου ($\Delta H/\Delta H_o$) όπως προσδιορίστηκε στο θερμικό χαρακτηρισμό των μητρών PDMS παρουσία των δραστικών ουσιών (Παράγραφος 6.1.2)

6.2.3 ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΜΕ ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ HIGUCHI

Η Εξίσωση 1.25 προβλέπει γραμμική σχέση μεταξύ της κλίσης του γραμμικού τμήματος της καμπύλης της κινητικής αποδέσμευσης και της τετραγωνικής ρίζας της διαλυτότητας στο πολυμερές $\sqrt{C_{NS}^o}$. Η κλίση για κάθε φάρμακο προσδιορίστηκε από το αρχικό γραμμικό τμήμα των αντίστοιχων δεδομένων αποδέσμευσης του Σχήματος 6.11 και παρίσταται στο Σχήμα 6.13 συναρτήσει της τετραγωνικής ρίζας των υπολογισμένων τιμών διαλυτότητας ($\sqrt{C_{NS}^o}$).



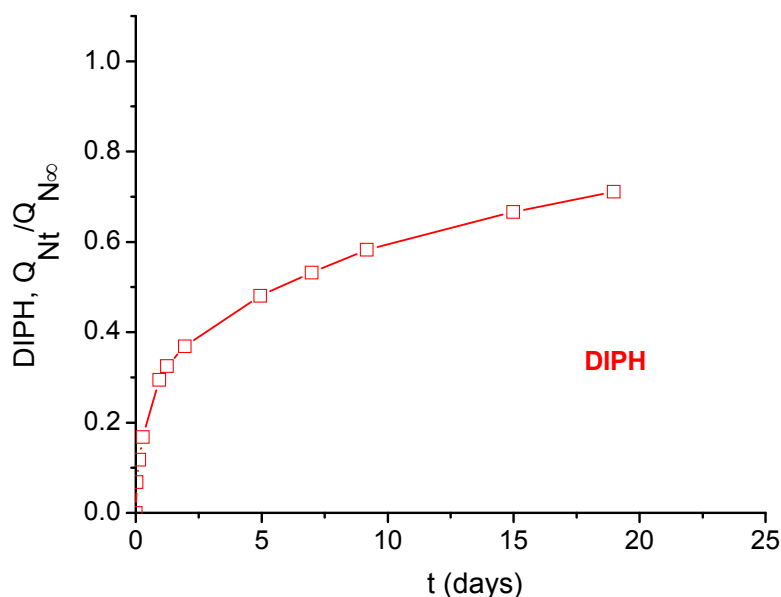
Σχήμα 6.13 Συσχέτιση της κλίσης των καμπυλών αποδέσμευσης του Σχήματος 6.11 και της τετραγωνικής ρίζας της διαλυτότητας στο πολυμερές $\sqrt{C_{NS}^0}$. Η ευθεία παριστά την γραμμική προσαρμογή των πειραματικών δεδομένων ($R^2 > 0.99$).

Η γραμμική προσαρμογή των πειραματικών δεδομένων στο Σχήμα 6.13, είναι πολύ ικανοποιητική, $R^2 > 0.99$. Επιπλέον, από την κλίση του Σχήματος 6.13 και την εξίσωση (1.25) προκύπτει μια μέση τιμή για τον συντελεστή διαχύσεως των 3 φαρμάκων $D_N = 9.4 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{sec}$. Η τιμή αυτή συγκρίνεται ικανοποιητικά με αναφερθείσες στη βιβλιογραφία τιμές για συντελεστές διαχύσεως στην PDMS που κυμαίνονται από 5.8×10^{-7} έως $1.5 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sec}$ για ουσίες με μοριακά βάρη, MB από 135 μέχρι 400⁶. Επίσης η ίδια ανάλυση με αυτή του Σχήματος 6.13 πραγματοποιήθηκε και από τον Roseman¹⁰ ο οποίος επεξεργάστηκε δεδομένα από κινητική αποδέσμευσης τριών στεροειδών, τύπου προγεστερόνης με μοριακά βάρη που κυμαίνονταν από 316 έως 386, από PDMS και η τιμή που προέκυψε για τον συντελεστή διαχύσεως ήταν $5.1 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{sec}$, δηλαδή της ίδιας τάξης μεγέθους με την τιμή που προσδιορίστηκε από το Σχήμα 6.13.

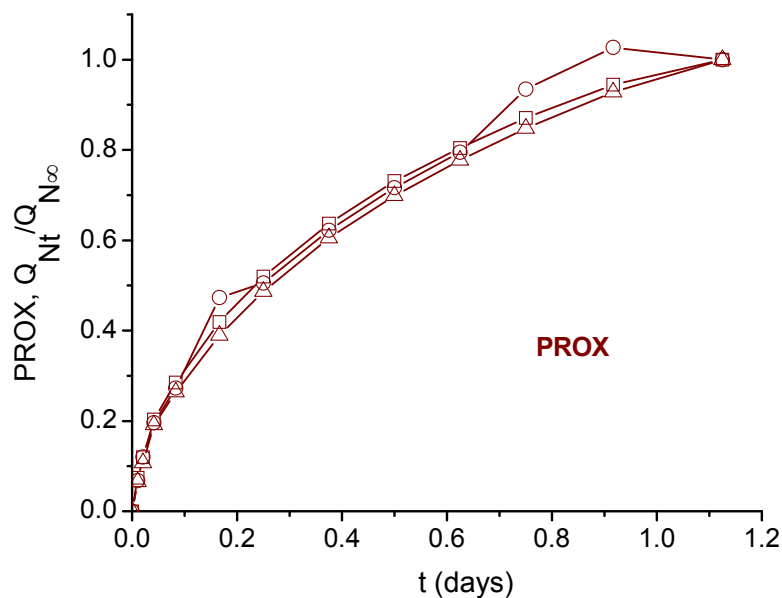
Συμπερασματικά, η αποδέσμευση των φαρμάκων αυτών ελέγχεται από μηχανισμό διάχυσης όπως αποδεικνύεται από τη γραμμική σχέση που υπάρχει μεταξύ της κλίσης της κινητικής αποδέσμευσης αυτών με τη τετραγωνική ρίζα της διαλυτότητάς τους στην PDMS (Σχήμα 6.13).

6.2.4 ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΔΙΦΥΛΛΙΝΗ ΚΑΙ ΠΡΟΞΥΦΥΛΛΙΝΗ ΣΤΟΥΣ 37°C

Η επόμενη κατηγορία μεμβρανών περιλαμβάνει μήτρες PDMS που περιέχουν τα δύο άλλα παράγωγα της ξανθίνης, διφυλλίνη και προξυφυλλίνη. Τα δύο αυτά φάρμακα ενώ είναι παρόμοιου μεγέθους με τα προηγούμενα τρία που μελετήθηκαν (θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη), εμφανίζουν διαφορές στη δομή τους. Η διφυλλίνη έχει δύο υδροξύλια στο μόριο και η προξυφυλλίνη ένα (Πίνακας 4.2). Αυτό εξηγεί και τη μεγαλύτερη διαλυτότητα που εμφανίζουν οι δύο αυτές δραστικές ουσίες στο νερό (Πίνακας 4.3). Επιπροσθέτως λόγω της διαλυτότητας τους στο νερό εμφανίζουν ωσμωτική δράση η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ρόφηση νερού από τις μήτρες PDMS κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης. Η κινητική αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο για κάθε ένα φάρμακο παρατίθενται στο Σχήμα 6.14 ενώ στο Σχήμα 6.15 γίνεται σύγκριση όλων των φαρμάκων σε κλίμακα $t^{1/2} / L$ ($s^{1/2}/cm$).

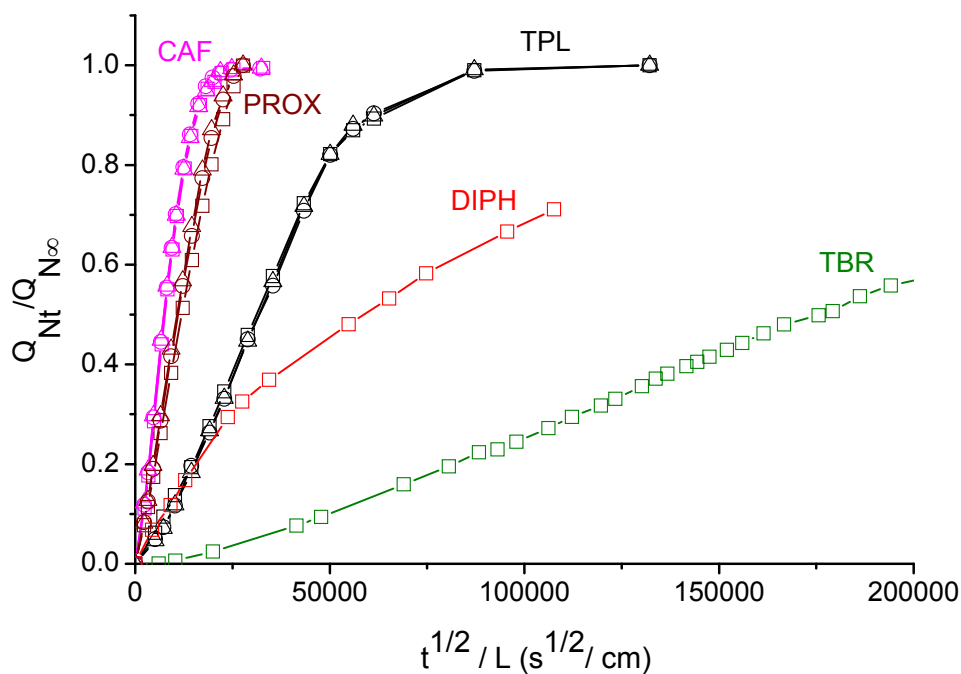


(α)



(β)

Σχήμα 6.14 Διαγράμματα αποδέσμευσης (α) διφυλλίνης ($L=119\mu\text{m}$) και (β) προξυφυλλίνης ($L=141\mu\text{m}$) από μήτρες PDMS συναρτήσει του χρόνου. Το φορτίο των φαρμάκων στις μήτρες PDMS είναι 0.065 g/g .



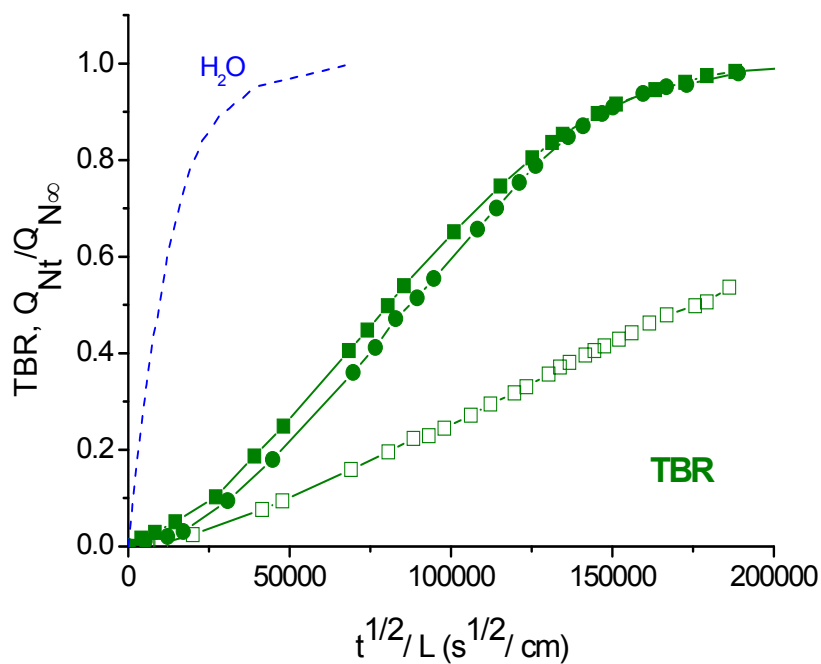
Σχήμα 6.15 Σύγκριση της κινητικής αποδέσμευσης όλων των φαρμάκων από μήτρες καθαρής PDMS συναρτήσει της ανηγμένης κλίμακας χρόνου, $t^{1/2} / L$.

Στην περίπτωση της διφυλλίνης παρατηρείται ταχεία αποδέσμευση (η ταχύτητα της οποίας συγκρίνεται με αυτή της θεοφυλλίνης) μέχρι ποσοστού 30% της ενσωματωμένης διφυλλίνης στη μήτρα PDMS, ενώ ο ρυθμός επιβραδύνεται σημαντικά για την αποδέσμευση του υπόλοιπου ποσοστού. Η προξυφυλλίνη αντίθετα, εμφανίζει εξαιρετικά μεγάλη ταχύτητα αποδέσμευσης. Τα συγκεκριμένα φάρμακα παρουσιάζουν μεγάλη διαλυτότητα στο νερό (1000 mg/ml στους 37°C για την προξυφυλλίνη και 212 mg/ml για τη διφυλλίνη) με αποτέλεσμα να εμφανίζουν ωσμωτική δράση που προκαλεί εισρόφηση νερού στη μήτρα κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης. Στην περίπτωση της προξυφυλλίνης η μέγιστη ποσότητα νερού που ροφάται κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης είναι 0.21 g H₂O/ g μήτρας, ενώ μετά την αποδέσμευση της συνολικής ποσότητας της προξυφυλλίνης η τιμή του εισροφούμενου νερού επιστρέφει σε ελάχιστες ποσότητες, καθώς παύει να υπάρχει η ωσμωτική δράση του φαρμάκου. Αντίθετα, στις αντίστοιχες μήτρες που περιέχουν διφυλλίνη δεν παρατηρείται το ίδιο φαινόμενο. Αποδεσμεύεται μέρος της αρχικής ποσότητας και το υπόλοιπο παραμένει εγκλωβισμένο στη μήτρα. Έτσι ερμηνεύεται και η μεγαλύτερη μέγιστη ποσότητα νερού που ροφάται από τις μήτρες PDMS που περιέχουν διφυλλίνη (0.31 ± 0.01 g H₂O/ g μήτρας) παρά το γεγονός ότι έχει μικρότερη διαλυτότητα στο νερό από την προξυφυλλίνη. Το φάρμακο παραμένει εγκλωβισμένο μέσα στο πολυμερές και συνεχίζει να προκαλεί ρόφηση νερού. Μια πιθανή εξήγηση του εγκλωβισμού της διφυλλίνης στη μήτρα PDMS θα μπορούσε να είναι η μοριακή δομή αυτής και το γεγονός της παρουσίας δύο υδροξύλιων στο μόριο. Τα υδροξύλια καθιστούν το φάρμακο πιο πολικό και επομένως η διαλυτότητα αυτού στο πολυμερές είναι πολύ μικρή (Πίνακας 6.1). Έτσι δεν διαλύεται στο πολυμερές ώστε να διαχυθεί μέσω αυτού.

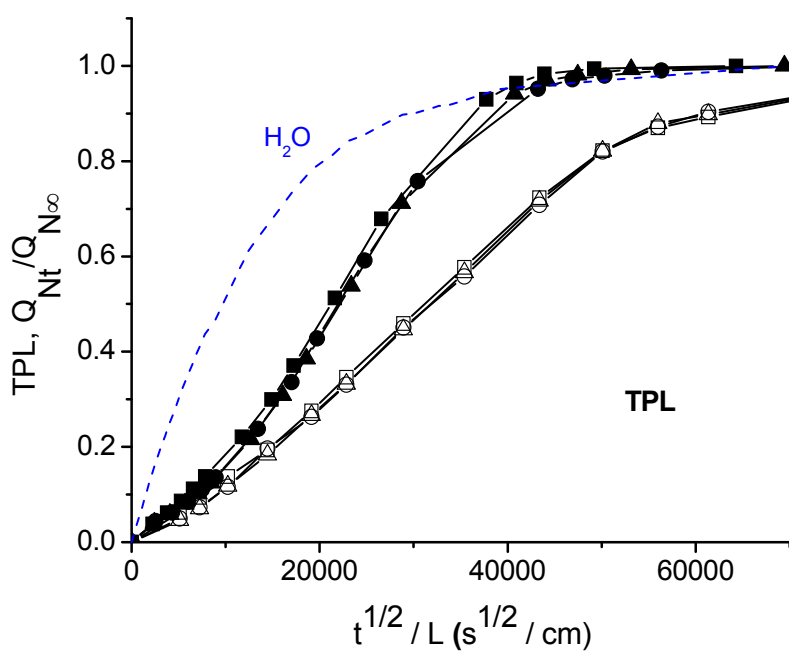
6.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ PEG ΣΤΗΝ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Για τους λόγους που αναφέρθηκαν στην αρχή του Κεφαλαίου 6 η συγκριτική μελέτη της επίδρασης της PEG στο ρυθμό αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών πραγματοποιήθηκε σε μήτρες PDMS που είχαν τροποποιηθεί με την προσθήκη ποσοστού 10%w/w PEG. Η κινητική αποδέσμευσης των δραστικών ουσιών από τις

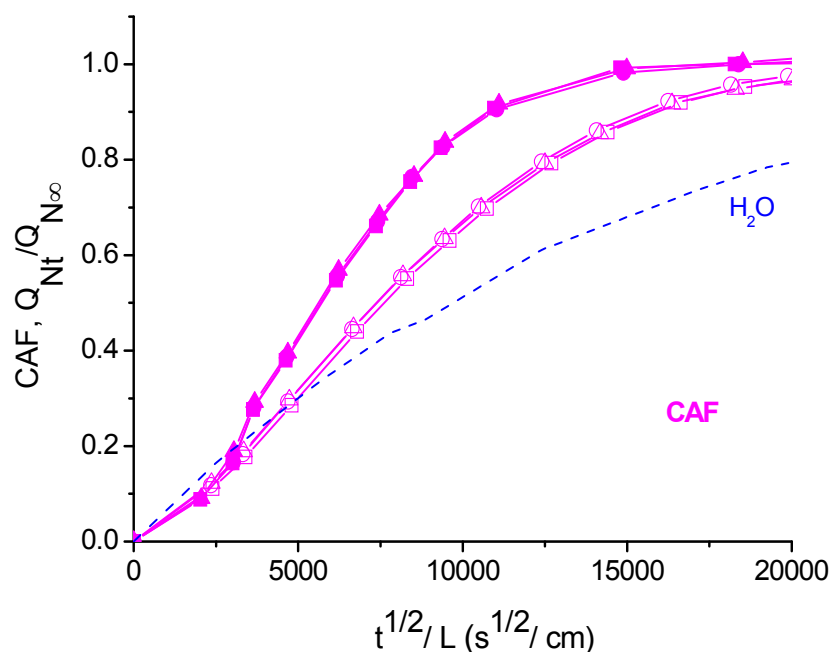
μήτρες PDMS-PEG10 παρουσιάζονται στο Σχήμα 6.16. Στα ίδια διαγράμματα παρατίθενται επίσης και οι κινητικές αποδέσμευσης των αντίστοιχων φαρμάκων από μήτρες PDMS. Με αυτό τον τρόπο είναι εμφανής η επίδραση της PEG στην αποδέσμευση κάθε φαρμάκου.



(α)



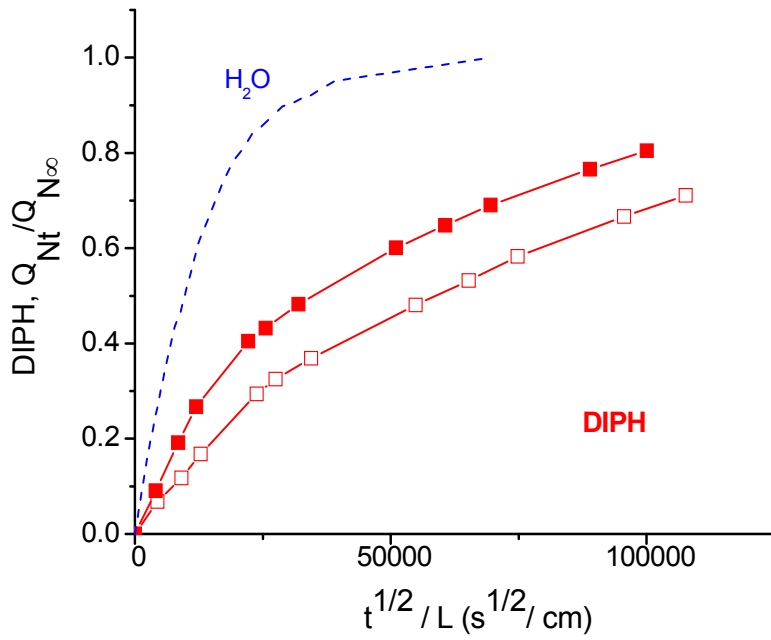
(β)



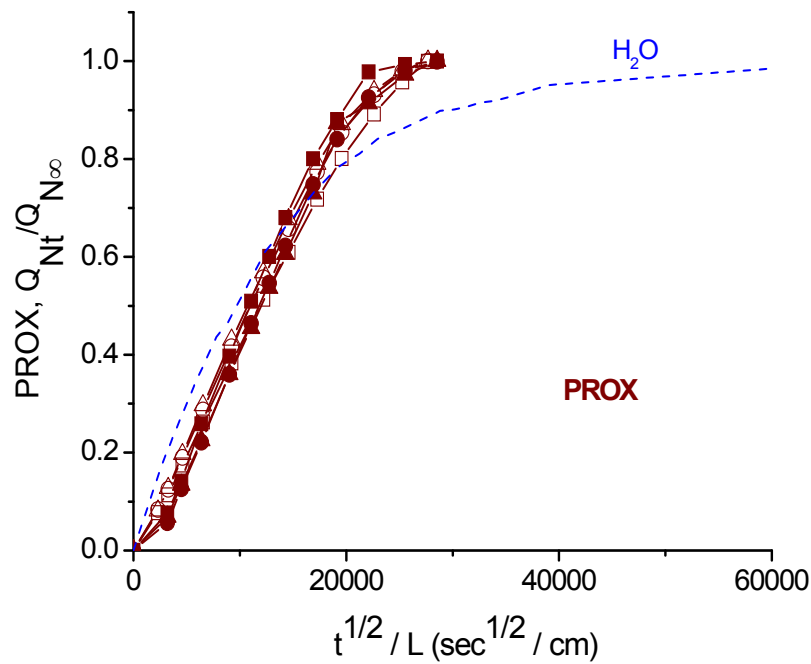
(γ)

Σχήμα 6.16 Επίδραση της PEG στην κινητική αποδέσμευσης στους 37°C των (α) Θεοβρωμίνη (β) Θεοφυλλίνη (γ) Καφεΐνη. Τα ανοιχτά σημεία αναφέρονται στην αποδέσμευση από μήτρες καθαρής PDMS (Σχήμα 6.11) ενώ τα κλειστά αναφέρονται στην αποδέσμευση από σύνθετες μήτρες PDMS-PEG10. Η διακεκομμένη γραμμή σε κάθε διάγραμμα αναφέρεται στην κινητική ρόφησης νερού που λαμβάνει χώρα στις καθαρές μήτρες PDMS-PEG10 στους 25°C (Σχήμα 5.16). Το εύρος των παχών που μελετήθηκαν ήταν (100–104)μm για τη θεοβρωμίνη, (165–180)μm για τη θεοφυλλίνη και (144–146)μm για την καφεΐνη.

Τα αντίστοιχα διαγράμματα για τη διφυλλίνη και την προξυφυλλίνη που παρουσιάζουν ωσμωτική δράση φαίνονται στο Σχήμα 6.17



(α)



(β)

Σχήμα 6.17 Επίδραση της PEG στην κινητική αποδέσμευσης των (α) Διφυλλίνη και (β) Προξυφυλλίνη. Η διακεκομμένη γραμμή σε κάθε διάγραμμα αναφέρεται στην κινητική ρόφησης νερού που λαμβάνει χώρα στις καθαρές μήτρες PDMS-PEG10 στους 25°C (Σχήμα 5.16). Τα πάχη των μεμβρανών που μελετήθηκαν ήταν 128μm για τη διφυλλίνη και με ένα εύρος τιμών 90–96μm για τη προξυφυλλίνη.

Όσον αφορά τα τρία πρώτα φάρμακα (θεοφυλλίνη, θεοβρωμίνη και καφεΐνη) τα οποία δεν ασκούν ωσμωτική δράση και δεν προκαλούν εισρόφηση νερού στη μήτρα PDMS, παρατηρούμε πως η παρουσία της PEG επιταχύνει την αποδέσμευσή τους. Αυτή η επιτάχυνση στους ρυθμούς αποδέσμευσης αποδίδεται στην εισρόφηση νερού που προκαλεί η παρουσία της PEG στην μήτρα της PDMS. Η διακεκομμένη γραμμή αντιστοιχεί στην κινητική του νερού που ροφάται από τις μήτρες PDMS-PEG απουσία δραστικών, όπως προσδιορίστηκε στο Κεφάλαιο 5 (παράγραφος 5.6, Σχήμα 5.16). Επίσης σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παραγράφου 5.6 η συνολική ποσότητα που ροφάται στην ισορροπία είναι 0.67 g/g και όταν επιτευχθεί αυτή η ισορροπία, το βάρος των μητρών παραμένει πρακτικά σταθερό για περισσότερο από 40 μέρες. Αυτό αποτελεί ένδειξη πως κατά τη διάρκεια των πειραμάτων αποδέσμευσης από τις μήτρες PDMS-PEG10 δεν παρατηρούνται φαινόμενα «διαρροής» της PEG στην εξωτερική υδατική φάση. Το ίδιο ισχύει και για την περίπτωση της θεοβρωμίνης που εμφανίζει τον πιο αργό ρυθμό αποδέσμευσης (η συνολική ποσότητα του φαρμάκου αποδεσμεύεται σε περίπου 50 μέρες), από ζυγίσεις των μητρών στο τέλος της αποδέσμευσης. Η παρατηρούμενη επιτάχυνση στους ρυθμούς αποδέσμευσης των τριών αυτών φαρμάκων παρουσία της PEG στις μήτρες PDMS αποδίδεται στην – λόγω PEG – διείσδυση του νερού κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης (όπως αναφέρθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης από μήτρες PDMS, δεν παρατηρήθηκε εισρόφηση νερού).

Στην περίπτωση της υδρόφιλης διφυλλίνης, η παρουσία της PEG επηρεάζει σχετικά την ταχύτητα της αποδέσμευσης (στον ίδιο χρόνο έχει αποδεσμευτεί μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου από ότι στις μήτρες PDMS) αλλά ακόμα και με την παρουσία της PEG και του επιπλέον νερού που ροφάται εξαιτίας αυτής παραμένει εγκλωβισμένη στη μήτρα PDMS. Τέλος, όσον αφορά την εξαιρετικά υδρόφιλη προξυφυλλίνη η παρουσία της PEG δεν έχει ουσιαστική επίδραση στην ταχύτητα της αποδέσμευσης. Αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στο γεγονός πως η ίδια η προξυφυλλίνη προκαλεί εισρόφηση νερού στη μήτρα της καθαρής PDMS, η οποία είναι αρκετή για την αποδέσμευσή της.

6.4 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΩΝ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΜΗΤΡΕΣ PDMS ΚΑΙ PDMS-PEG ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Υπολογίστηκαν οι συντελεστές διαπερατότητας, P , των φαρμάκων στις μήτρες PDMS και PDMS-PEG από πειράματα αποδέσμευσης. Επιπλέον για τα φάρμακα θεοφυλλίνη και καφεΐνη υπολογίστηκαν συντελεστές διαπερατότητας και με δύο διαφορετικές ανεξάρτητες τεχνικές (από πειράματα εξισορρόπησης – εκρόφησης και πειράματα διαπερατότητας) και τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν τα συμπεράσματα των πειραμάτων αποδέσμευσης. Τέλος, η επιτάχυνση που προκλήθηκε από την επίδραση της PEG στην κινητική αποδέσμευσης των TBR, TPL και CAF συσχετίστηκε με τις θεωρητικές προβλέψεις του μοντέλου του Maxwell για διφασικά συστήματα.

6.4.1 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Στα συστήματα που αναλύθηκαν στις προηγούμενες παραγράφους (6.2, 6.3) εδείχθη πως όσον αφορά τις μήτρες PDMS με ενσωματωμένη θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη, ο μηχανισμός που ελέγχει την αποδέσμευση αυτών των δραστικών ουσιών είναι η διάχυση. Άρα τα αποτελέσματα μπορούν να αναλυθούν με το μοντέλο Higuchi για υπέρκορα συστήματα και για να υπολογισθούν συντελεστές διαπερατότητας P_N , από την κλίση του εκτεταμένου ευθύγραμμου τμήματος της κινητικής αποδέσμευσης $Q_{Nt}/Q_{N\infty}$ ως προς $t^{1/2}/L$ (Σχήμα 6.11) με βάση την Εξίσωση 1.26 και λαμβάνοντας υπόψιν τις διαλυτότητες σε νερό (Πίνακας 4.3) και την αρχική συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στη μήτρα $C_{N0} = 0.065$ gδραστικής ουσία / gμήτρας. Αν και στην περίπτωση της αποδέσμευσης της διφυλλίνης και της προξυφυλλίνης από μήτρες PDMS και στην περίπτωση των μητρών PDMS-PEG10 έχουμε παράλληλη ρόφηση νερού και επιπλέον στη δεύτερη κατηγορία μητρών, η διάχυση δε γίνεται αποκλειστικά μέσω της φάσης της PDMS αλλά και μέσα από τις διογκωμένες κοιλότητες της PEG, είναι δυνατόν να εξαχθούν φαινόμενοι συντελεστές διαπερατότητας P_N , όπως περιγράφεται παραπάνω. Στην περίπτωση των μητρών PDMS-PEG10 η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας είναι $C_{N0} = 0.059$ gδραστικής ουσία / gμήτρας.

Ειδικότερα η διφυλλίνη αποδεσμεύεται σε δύο στάδια (Σχήμα 6.17α) και αποτελεσματικά έχουμε δυο κλίσεις και άρα και δύο τιμές διαπερατότητας. Η αρχική και μεγαλύτερη κλίση αφορά στην αποδέσμευση περίπου του 30% από τις μήτρες PDMS και περίπου το 40% από τις μήτρες PDMS-PEG10. Παρόλα αυτά δεν συνεχίζεται η αποδέσμευση με τον ίδιο ρυθμό και έτσι η κλίση τόσο στις μήτρες PDMS όσο και στις αντίστοιχες με PEG10% είναι αισθητά μικρότερη. Η πρώτη φαινομενικά μεγαλύτερη κλίση στην περίπτωση της αποδέσμευσης από μήτρες PDMS οφείλεται στην ωσμωτική δράση της διφυλλίνης (λόγω της μεγάλης διαλυτότητας στο νερό) και στην εισρόφηση νερού που αυτή προκαλεί. Ενδεχομένως λόγω της μεγάλης ποσότητας εισροφούμενου νερού να δημιουργούνται μικρορωγμές στα τοιχώματα της PDMS με αποτέλεσμα να αποδεσμεύεται ορισμένη επιφανειακή ποσότητα της διφυλλίνης. Στη συνέχεια η κλίση της κινητικής αποδέσμευσης μειώνεται καθώς η υπόλοιπη ποσότητα της διφυλλίνης να διαχέεται μέσω του πολυμερούς με πολύ αργούς ρυθμούς. Για τον υπολογισμό του συντελεστή διαπερατότητας έχει λειφθεί η μικρότερη κλίση ως πλέον αξιόπιστη. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 6.6. Με P_N συμβολίζεται ο συντελεστής διαπερατότητας της μήτρας PDMS και με P_{NC} ο αντίστοιχος στις μήτρες PDMS-PEG.

Πίνακας 6.6 Συντελεστές διαπερατότητας των δραστικών ουσιών που προσδιορίστηκαν από τα πειράματα αποδέσμευσης

<i>Δραστική ουσία</i>	Μήτρες PDMS	Μήτρες PDMS-PEG10	P_{NC} / P_N
	$P_N (x 10^{-10})$ (cm^2/sec)	$P_{NC} (x 10^{-10})$ (cm^2/sec)	
Θεοβρωμίνη	1.19	5.80 ± 0.19	4.87
Θεοφυλλίνη	2.19 ± 0.12	6.41 ± 0.43	2.93
Καφεΐνη	10.44 ± 0.85	17.95 ± 2.22	1.72
Διφυλλίνη	0.012	0.012	1
Προξυφυλλίνη	0.17 ± 0.02	0.17 ± 0.02	0.95

Για τα φάρμακα θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη, οι συντελεστές διαπερατότητας στην καθαρή PDMS, P_N , ακολουθούν αυξητική τάση με μικρότερη τιμή για τη θεοβρωμίνη και μεγαλύτερη αυτή της καφεΐνης. Οι τιμές P_N συγκρίνονται ικανοποιητικά με τιμές της βιβλιογραφίας για αντίστοιχα ημιπολικά φάρμακα μικρού

μοριακού βάρους. Πιο συγκεκριμένα, οι Dias et al¹⁹ και οι Binks et al²⁰ χρησιμοποιώντας κορεσμένα διαλύματα καφεΐνης προσδιόρισαν συντελεστές διαπερατότητας, P_N για την καφεΐνη σε πολυδιμεθυλοσιλοξάνες που κυμαίνονταν από 2.2×10^{-9} έως 6×10^{-9} cm²/sec. Επίσης για παρόμοιου μοριακού βάρους και παρόμοιας διαλυτότητας δραστικές ουσίες όπως είναι η σχετικά υδρόφιλη υδροκορτιζόνη ($M_w=362$) έχουν προσδιοριστεί P_N σε PDMS που κυμαίνονταν από 5.5×10^{-9} έως 2×10^{-10} cm²/sec^{6,21}.

Στην περίπτωση της προξυφυλλίνης, η αποδέσμευσή της από μήτρες PDMS είναι ταχεία και συγκρίσιμη με αυτή της καφεΐνης (Σχήμα 6.11). Παρόλα αυτά και επειδή στον υπολογισμό του P_N (Σχέση 1.26) συμπεριλαμβάνεται η διαλυτότητά της στο νερό που είναι εξαιρετικά μεγάλη, η τελική τιμή του συντελεστή διαπερατότητας που προκύπτει είναι σημαντικά μικρότερη από την αντίστοιχη της καφεΐνης.

Στις σύνθετες μήτρες PDMS-PEG10 παρατηρείται επιτάχυνση στο ρυθμό αποδέσμευσης των φαρμάκων θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη, όπως προκύπτει τόσο από τις καμπύλες της κινητικής αποδέσμευσης (Σχήμα 6.16) όσο και από τους συντελεστές διαπερατότητας P_{NC} (Πίνακας 6.6). Για τα τρία αυτά φάρμακα η παρατηρούμενη αύξηση του ρυθμού αποδέσμευσης δεν αναμένεται να προκαλείται από τη δημιουργία μικρορωγμών στα τοιχώματα της PDMS λόγω της εισρόφησης νερού εξαιτίας της παρουσίας της PEG. Η υπόθεση αυτή βασίζεται στο γεγονός πως η PEG-3000 εμφανίζει μικρή ωσμωτική πίεση σε σχέση με τα εξαιρετικά ευδιάλυτα ανόργανα άλατα που έχουν χρησιμοποιηθεί ως πρόσθετα και έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν ρωγμές, μέσω των οποίων επιταχύνεται η αποδέσμευση^{22,23}.

Συμπερασματικά, και υποθέτοντας πως απουσιάζουν φαινόμενα «διαρροής» της PEG και φαινόμενα σχηματισμού μικρορωγμών κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης, η επίδραση της PEG στη διαπερατότητα της πολυμερικής μήτρας σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να συγκριθεί με τις προβλέψεις του μοντέλου του Maxwell για διαφασικά συστήματα (Παράγραφος 2.3.5). Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση, η διαπερατότητα του σύνθετου υλικού (θα συμβολίζεται ως P_{NC}), που αποτελείται από μια συνεχή φάση N διαπερατότητας P_N [(στη συγκεκριμένη περίπτωση η συνεχής φάση είναι το πολυμερές, (PDMS)] και μια διεσπαρμένη φάση A με συντελεστή διαπερατότητας P_A (στη συγκεκριμένη περίπτωση η φάση αυτή είναι οι διογκωμένες με νερό κοιλότητες PEG) δίνεται από τη σχέση²⁴:

$$\frac{P_{NC}}{P_N} = 1 + 3v_A \left(\frac{a+2}{a-1} - v_A \right)^{-1} \quad (6.4)$$

όπου $a = P_A / P_N$ και v_A το κλάσμα όγκου της διεσπαρμένης φάσης.

Υποθέτοντας λοιπόν πως το νερό που εισχωρεί στη σύνθετη μήτρα PDMS-PEG10 (0.67 g H₂O / g μήτρας στην ισορροπία) βρίσκεται αποκλειστικά στη φάση της PEG, το κλάσμα όγκου της διογκωμένης PEG είναι ~0.45. Με βάση την Εξίσωση 6.4 η αναμενόμενη αύξηση της διαπερατότητας P_{NC} / P_N για κλάσμα όγκου 0.45 είναι 3.45, 3.44, 3.32 και 2.53 για $a = P_A / P_N$ άπειρο, 1000, 100 και 10 αντίστοιχα. Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 6.6 η τιμή $P_{NC} / P_N = 2.93$ για την TPL είναι αυτή που προσεγγίζει καλύτερα τη θεωρητική πρόβλεψη της Εξίσωσης 6.4 για υψηλές τιμές a , ενώ ο λόγος P_{NC} / P_N για την TBR και CAF είναι ψηλότερος και χαμηλότερος αντίστοιχα. Τιμές για $a > 100$ στην Εξίσωση 6.4 είναι λογικές για τα συστήματα της παρούσας εργασίας λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός ότι ο συντελεστής διαπερατότητας P ορίζεται ως το γινόμενο του συντελεστή διαχύσεως, D και του συντελεστή κατανομής K . Τόσο ο D όσο και ο K για κάθε φάρμακο αναμένεται να είναι σημαντικά μεγαλύτεροι στη διογκωμένη φάση της PEG σε σχέση με αυτούς στην φάση της PDMS δεδομένου ότι τα φάρμακα αυτά είναι σχετικά υδρόφιλα και ο συντελεστής διαχύσεως μιας ουσίας στο νερό είναι σημαντικά μεγαλύτερος από αυτόν της ίδιας ουσίας σε ένα στερεό πολυμερές.

Οι διαφορές που παρατηρούνται στους λόγους P_{NC} / P_N μπορούν να αποδοθούν σε διάφορους λόγους. Η προαναφερθείσα ανάλυση βάσει της θεωρίας του Maxwell έγινε με την παραδοχή πως η διαπερατότητα της φάσης PDMS στις σύνθετες μήτρες PDMS-PEG είναι ίδια με την διαπερατότητα της καθαρής PDMS. Παρόλα αυτά έχει δειχθεί πως η παρουσία της PEG σε ποσοστό 10% w/w κατά τη διάρκεια της δικτύωσης του μίγματος των προπολυμερών της PDMS, παρεμποδίζει την αντίδραση της δικτύωσης και οδηγεί σε πιο χαλαρό πολυμερικό δίκτυο με ελαφρώς υποδεέστερες μηχανικές ιδιότητες και μεγαλύτερο βαθμό διόγκωσης στο τολουόλιο²⁵.

Πρόσθετες διαφοροποιήσεις στο βαθμό της δικτύωσης της PDMS λόγω της παρουσίας των μορίων των φαρμάκων κατά την προετοιμασία των σύνθετων μητρών PDMS-PEG με φάρμακο, δεν αναμένεται να επηρεάσουν σε σημαντικό βαθμό ούτε τη διαλυτότητα ούτε την διαχυτότητα των φαρμάκων στην φάση της PDMS. Η παραπάνω υπόθεση μπορεί να επιβεβαιωθεί και από τα πειράματα διόγκωσης σε τολουόλιο των σύνθετων μητρών PDMS-PEG που περιέχουν και φάρμακο.

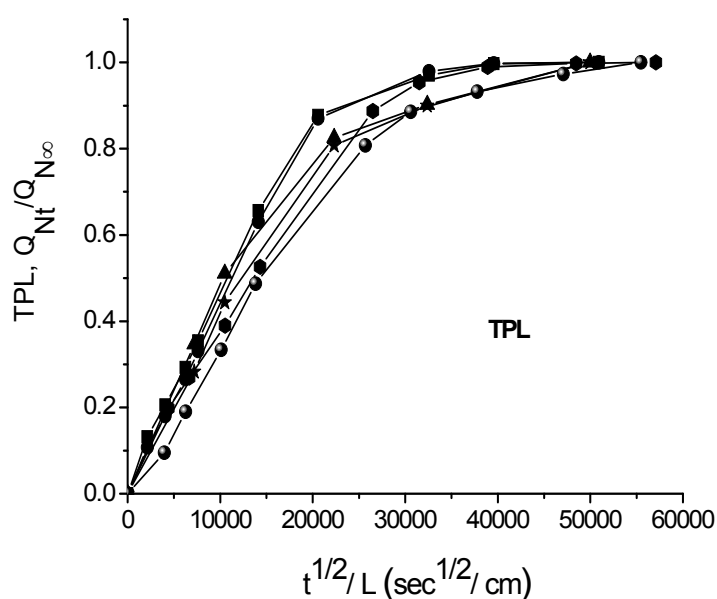
Συγκεκριμένα τα αποτελέσματα του Πίνακα 6.2 δείχνουν πως οι βαθμοί διόγκωσης παρουσία φαρμάκων κυμαίνονται από 3.1 έως 3.6, τιμές που δε διαφέρουν σημαντικά από τις αντίστοιχες για την καθαρή PDMS και τις σύνθετες μήτρες PDMS-PEG που κυμαίνονται από 2.8 έως 3.4. Συμπερασματικά, οι παρατηρούμενες διαφορές στους λόγους P_{NC} / P_N ανάμεσα στα διάφορα φάρμακα δεν μπορούν να αποδοθούν στις διαφορετικές ιδιότητες μεταφοράς της φάσης της PDMS στη σύνθετη μήτρα σε σχέση με τις ιδιότητές της στην καθαρή μήτρα PDMS.

Άλλοι πιθανοί λόγοι για την υψηλότερη (ή χαμηλότερη) τιμή του λόγου P_{NC} / P_N για την θεοβρωμίνη (ή καφεΐνη) σε σχέση με τις τιμές που προβλέπει η Εξίσωση 6.4 είναι οι αποκλίσεις που έχει η πειραματική διαδικασία από τις ιδανικές συνθήκες υπό τις οποίες η Εξίσωση 6.4 εξήχθη και ισχύει. Συγκεκριμένα μια πιθανή αιτία είναι ο ρυθμός με τον οποίο εισέρχεται το νερό στη σύνθετη μήτρα PDMS-PEG (Σχήμα 5.16) σε σχέση με την ταχύτητα αποδέσμευσης του κάθε φαρμάκου. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 6.16 ο ρυθμός εισρόφησης νερού στις μήτρες PDMS-PEG10 (μπλε γραμμή στο Σχήμα 6.16) είναι πιο γρήγορος από το ρυθμό εκρόφησης της θεοβρωμίνης και θεοφυλλίνης. Αυτό σημαίνει πως η μήτρα PDMS-PEG είναι πλήρως διογκωμένη κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης. Το αντίθετο παρατηρείται στην περίπτωση της καφεΐνης όπου ο ρυθμός αποδέσμευσής της από τη σύνθετη μήτρα PDMS-PEG είναι σχετικά πιο αργός συγκριτικά με το ρυθμό εισρόφησης του νερού. Στην τελευταία περίπτωση μπορούμε να θεωρήσουμε πως η φάση της PEG δεν «προλαβαίνει» να διογκωθεί πλήρως πριν ολοκληρωθεί η αποδέσμευση της καφεΐνης από τη σύνθετη μήτρα. Επομένως το αποτελεσματικό κλάσμα όγκου της διογκωμένης PEG στην περίπτωση της καφεΐνης θα έχει μικρότερη τιμή από την τιμή 0.45 που χρησιμοποιήθηκε για τους παραπάνω υπολογισμούς. Με άλλα λόγια, ο ρυθμός αποδέσμευσης της καφεΐνης ελέγχεται μερικώς από το ρυθμό εισρόφησης του νερού.

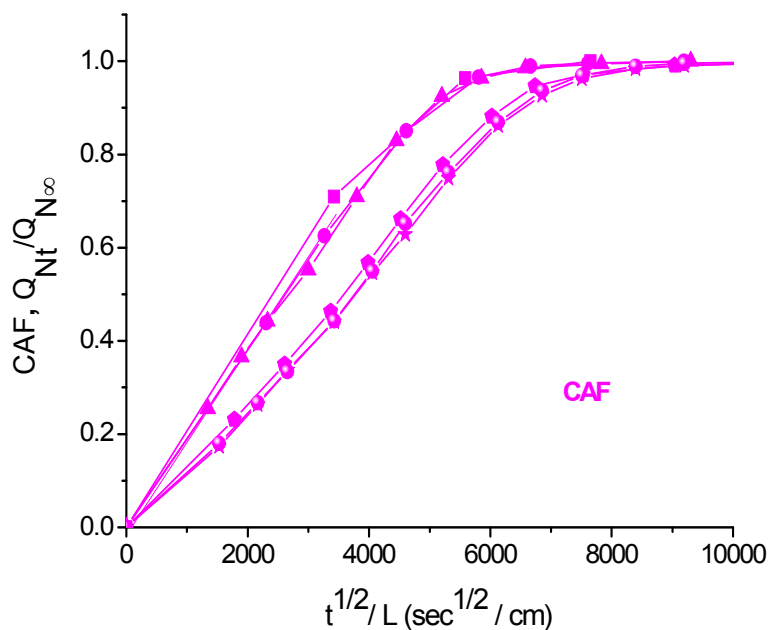
Άλλοι παράμετροι που μπορούν να επηρεάσουν τη διαπερατότητα των φαρμάκων στις δύο φάσεις της σύνθετης μήτρας, είναι για παράδειγμα οι διαφορετικές μορφολογίες για τα διαφορετικά φάρμακα (όπως αυτό φαίνεται και από τις εικόνες SEM Σχήμα 6.1 – 6.3) καθώς και η τάση που έχει η καφεΐνη να δημιουργεί διμερή ή τριμερή ή να ενυδατώνεται σε υδατικό διάλυμα^{26,27}.

6.4.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΩΝ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΚΑΦΕΪΝΗΣ ΜΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΕΞΙΣΟΡΡΟΠΗΣΗΣ – ΕΚΡΟΦΗΣΗΣ ΑΠΟ ΔΙΟΓΚΩΜΕΝΕΣ ΜΗΤΡΕΣ

Στα πειράματα αυτά οι σύνθετες μήτρες PDMS-PEG10 εξισορροπούνται σε διαλύματα θεοφυλλίνης και καφεΐνης συγκεντρώσεων 6 και 20 mg/ml αντίστοιχα. Στη συνέχεια οι πλήρως διογκωμένες μήτρες εμβαπτίζονται σε διάλυμα καθαρού νερού και μετράται η ποσότητα της δραστικής ουσίας που εκροφάται. Από την κλίση της κινητικής αποδέσμευσης προσδιορίζεται ο συντελεστής διαχύσεως D_N και από την τελική τιμή της ισορροπίας υπολογίζεται ο συντελεστής κατανομής K_N . Γνωρίζοντας τους δύο συντελεστές υπολογίζεται από το γινόμενο τους ο συντελεστής διαπερατότητας P_N των δραστικών ουσιών στις σύνθετες μήτρες PDMS-PEG10. Οι συντελεστές διαπερατότητας που προκύπτουν έμμεσα με αυτή την τεχνική, συγκρίνονται με τους αντίστοιχους που έχουν προσδιορισθεί από τα πειράματα αποδέσμευσης (Παράγραφος 6.4.1). Αντίστοιχα πειράματα στις μήτρες PDMS δεν ήταν δυνατό να πραγματοποιηθούν γιατί οι ροφούμενες ποσότητες φαρμάκων ήταν τόσο μικρές ώστε δεν μπορούσαν να προσδιοριστούν με ακρίβεια. Πραγματοποιήθηκαν πειράματα στους 25°C και στους 37°C. Οι αντιπροσωπευτικές καμπύλες εκρόφησης θεοφυλλίνης και καφεΐνης μετά την εξισορρόπηση στα αντίστοιχα διαλύματα φαρμάκων παρατίθενται στο Σχήμα 6.18.



(α)



(β)

Σχήμα 6.18 Καμπύλες κινητικής εκρόφησης (α) θεοφυλλίνης και (β) καφεΐνης από μήτρες PDMS-PEG10 στους 25°C

Για τον έλεγχο της επαναληψιμότητας μελετήθηκαν περισσότερα από ένα δείγματα προερχόμενα από την ίδια μεμβράνη αλλά και από διαφορετική μεμβράνη. Από το Σχήμα 6.18 παρατηρούμε πως η κινητική αποδέσμευσης και για τα δύο φάρμακα είναι γραμμική ως προς τη τετραγωνική ρίζα του χρόνου, επομένως ακολουθείται η κινητική κατά Fick. Οι συντελεστές διαχύσεως D_N υπολογίζονται από την κλίση των αρχικών ευθύγραμμων τμημάτων με βάση τη Σχέση 1.19. Από την τιμή της ισορροπίας υπολογίζονται οι συντελεστές κατανομής K_N . Επομένως από τη σχέση $P_{NC}=D_N \cdot K_N$ υπολογίζονται οι συντελεστές διαπερατότητας P_N . Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 6.7.

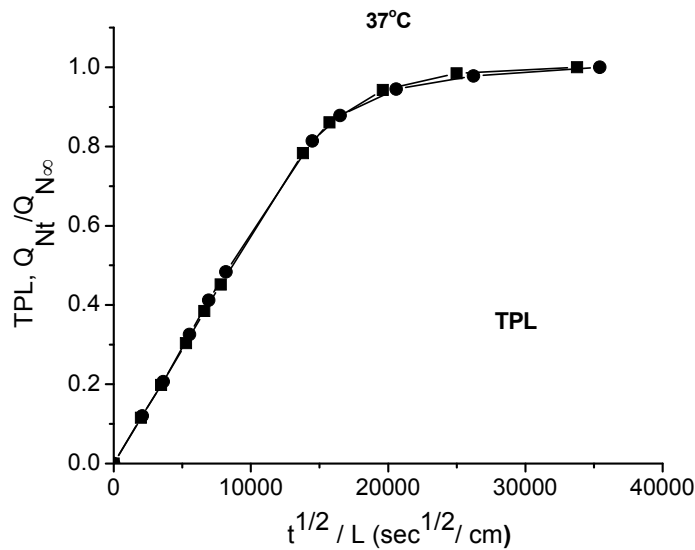
Πίνακας 6.7 Αποτελέσματα πειραμάτων εκρόφησης μετά την εξισορρόπηση των μητρών σε διάλυμα θεοφυλλίνης 6mg/ml και καφεΐνης 20mg/ml. Θερμοκρασία των πειραμάτων **25°C**.

Μήτρα	$Q_{N\infty}$ ($\times 10^{-3}$ g φαρμάκου / g μήτρας)	$Q_{W\infty}$ (g H ₂ O / g μήτρας)	D_N ($\times 10^{-10}$ cm ² /s)	K_N	P_{NC} ($\times 10^{-10}$ cm ² /s)
<i>Διάλυμα θεοφυλλίνης</i>					
PDMS-PEG10 (1 ^η μεμβράνη)	5.05 ± 0.07	0.67 ± 0.01	4.01 ± 0.01	0.84 ± 0.01	3.37 ± 0.06
PDMS-PEG10 (2 ^η μεμβράνη)	5.75 ± 0.21	0.63 ± 0.01	4.73 ± 0.14	0.96 ± 0.04	4.52 ± 0.3
PDMS-PEG10 (3 ^η μεμβράνη)	8.10 ± 0.71	1.01 ± 0.01	2.61 ± 0.59	1.35 ± 0.11	3.49 ± 0.50
<i>Διάλυμα καφεΐνης</i>					
PDMS-PEG10 (1 ^η μεμβράνη)	16.4 ± 1.75	0.63 ± 0.10	46.2 ± 5.29	0.82 ± 0.09	37.57 ± 3.03
PDMS-PEG10 (2 ^η μεμβράνη)	14.4 ± 0.85	0.63 ± 0.03	74.1 ± 10.56	0.72 ± 0.04	53.67 ± 10.80

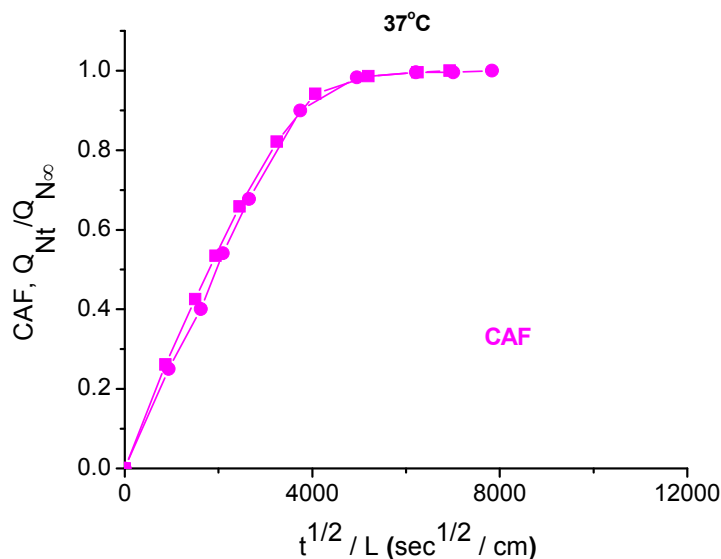
Όπως προκύπτει από τον Πίνακα 6.7 υπάρχει ικανοποιητική επαναληψιμότητα μεταξύ των παρτίδων κάθε κατηγορίας μεμβρανών. Η ποσότητα του νερού που ροφάται από τις μήτρες PDMS-PEG10 όταν εξισορροπηθούν σε διαλύματα θεοφυλλίνης και καφεΐνης δε διαφέρει σημαντικά από την αντίστοιχη ποσότητα που ροφάται από τις ίδιες μήτρες όταν εξισορροπηθούν σε καθαρό νερό (παράγραφος 5.6). Επιπλέον, η ποσότητα της καφεΐνης που ροφήθηκε από τις μήτρες PDMS-PEG10 είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με την αντίστοιχη ποσότητα της θεοφυλλίνης λόγω της μεγαλύτερης συγκέντρωσης που είχε το διάλυμα εξισορρόπησης της καφεΐνης. Παρόλα αυτά οι συντελεστές κατανομής και για τις δύο δραστικές ουσίες είναι παρόμοιοι. Ο συντελεστής διαχύσεως της καφεΐνης είναι πολύ μεγαλύτερος σε σχέση με τον αντίστοιχο της θεοφυλλίνης αν και έχουν παρόμοια MB, πιθανόν γιατί αποτελεί έναν φαινόμενο συντελεστή στη σύνθετη μήτρα λαμβάνοντας υπόψιν ότι εμπλέκεται και η διαλυτότητα του φαρμάκου στην PDMS.

Συμπερασματικά, (α) οι συντελεστές διαπερατότητας που προκύπτουν από τη συγκεκριμένη τεχνική είναι της ίδιας τάξης μεγέθους με αυτούς που προκύπτουν από τα πειράματα αποδέσμευσης (Πίνακας 6.6) και (β) όπως εδείχθη και από πειράματα αποδέσμευσης ο συντελεστής διαπερατότητας της καφεΐνης είναι μια τάξη μεγέθους μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο της θεοφυλλίνης.

Ακολουθούν οι κινητικές εκρόφησης για αντίστοιχα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν στους 37°C. Αντιπροσωπευτικές καμπύλες φαίνονται στο Σχήμα 6.19. Οι συντελεστές διαπερατότητας παρατίθενται στον Πίνακα 6.8.



(α)



(β)

Σχήμα 6.19 Καμπύλες κινητικής εκρόφησης (α) θεοφυλλίνης και (β) καφεΐνης από σύνθετες μήτρες PDMS-PEG10 στους 37°C.

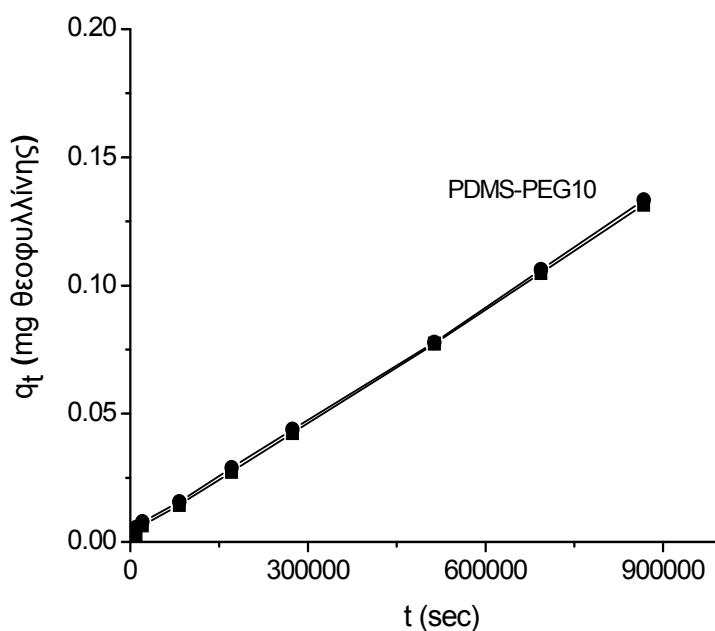
Πίνακας 6.8 Αποτελέσματα πειραμάτων εκρόφησης μετά την εξισορρόπηση των μητρών σε διάλυμα θεοφυλλίνης 6mg/ml και καφεΐνης 20mg/ml. Θερμοκρασία των πειραμάτων 37°C.

Μήτρα	Q_{Nss} ($\times 10^{-3}$ g φαρμάκου / g μήτρας)	D_N ($\times 10^{-10}$ cm ² /sec)	K_N	P_N ($\times 10^{-10}$ cm ² /sec)
<i>Διάλυμα θεοφυλλίνης</i>				
PDMS-PEG10 (3 δείγματα)	7.12 ± 0.51	6.08 ± 0.08	1.19 ± 0.09	7.22 ± 0.61
<i>Διάλυμα καφεΐνης</i>				
PDMS-PEG10 (3 δείγματα)	15.5 ± 1.70	117 ± 10	0.84 ± 0.04	98.2 ± 4.8

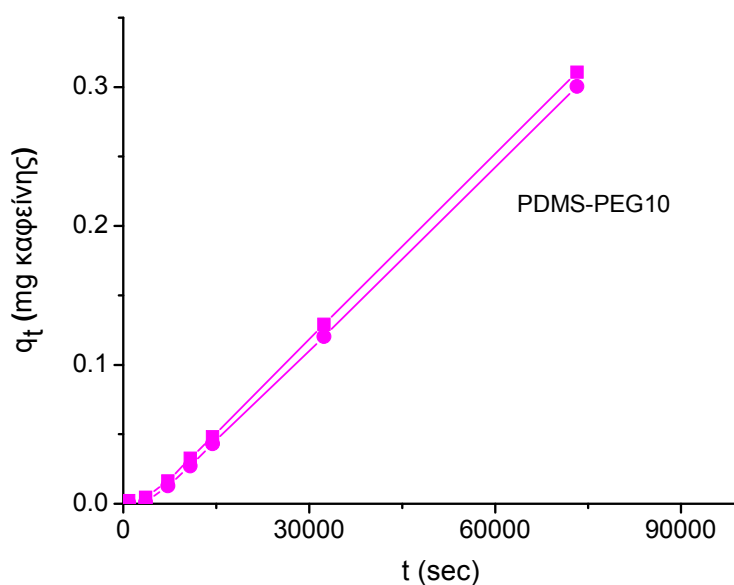
Όπως αναμένεται, οι τιμές των συντελεστών διαπερατότητας στη μεγαλύτερη θερμοκρασία είναι μεγαλύτεροι σε σχέση με τους αντίστοιχους στους 25°C (Πίνακας 6.7).

6.4.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΩΝ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ

Με τη χρήση της συσκευής του Σχήματος 4.9 πραγματοποιήθηκαν πειράματα διαπερατότητας θεοφυλλίνης και καφεΐνης σε μήτρες PDMS και PDMS-PEG10 με την τεχνική που περιγράφεται στο πειραματικό μέρος (παράγραφος 4.3.7). Αντιπροσωπευτικές καμπύλες της ποσότητας της θεοφυλλίνης και της καφεΐνης q_t (ποσότητα εκφρασμένη σε mg φαρμάκου) η οποία διέρχεται από τις μήτρες συναρτήσει του χρόνου t παρατίθενται στο Σχήμα 6.20. Ο συντελεστής διαπερατότητας P_N προσδιορίζεται από την κλίση των διαγραμμάτων του Σχήματος 6.20 στη σταθερή (μόνιμη) κατάσταση μέσω της Σχέσης 1.17. Τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία 37°C.



(α)



(β)

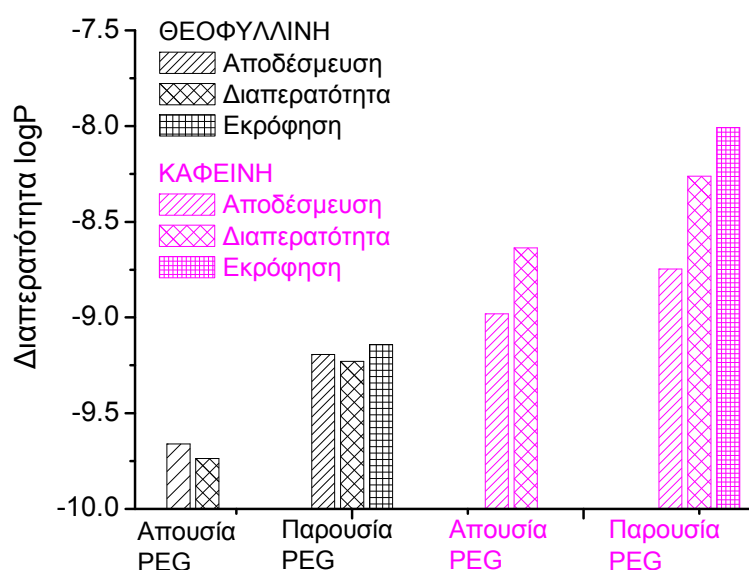
Σχήμα 6.20 Αποτελέσματα περαμάτων διαπερατότητας: ποσότητα θεοφυλλίνης (α) και καφεΐνης (β) που διέρχεται από τις μήτρες PDMS-PEG10 συναρτήσει του χρόνου. Το εύρος των παχών για τη θεοφυλλίνη είναι 186–187 μ m και για την καφεΐνη 192–200 μ m.

Τα αποτελέσματα των υπολογισμών συνοψίζονται στον Πίνακα 6.9.

Πίνακας 6.9 Συντελεστές διαπερατότητας που προέκυψαν από πειράματα διαπερατότητας στους 37°C.

<i>Δραστική</i>	<i>Μήτρες PDMS</i>	<i>Μήτρες PDMS-PEG10</i>
	<i>Διαπερατότητα P_N</i> ($\times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{sec}$)	<i>Διαπερατότητα P_{NC}</i> ($\times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{sec}$)
Θεοφυλλίνη	1.83 ± 0.15	5.90 ± 0.03
Καφεΐνη	23.13 ± 3.20	54.63 ± 3.20

Συγκεντρωτικό διάγραμμα με τις τιμές των συντελεστών διαπερατότητας της θεοφυλλίνης και της καφεΐνης που προσδιορίστηκαν από τρεις διαφορετικές πειραματικές τεχνικές παρατίθενται στο Σχήμα 6.21.



Σχήμα 6.21 Συντελεστές διαπερατότητας για τη θεοφυλλίνη και την καφεΐνη σε μήτρες PDMS και PDMS-PEG10. Σύγκριση τιμών με τρεις διαφορετικές πειραματικές τεχνικές.

Όπως φαίνεται από το Σχήμα 6.21 αν και υπάρχουν διαφορές στις απόλυτες τιμές του P_N μεταξύ των διαφορετικών τεχνικών, κυρίως για την καφεΐνη, επιβεβαιώνονται τα κύρια συμπεράσματα που εξήχθησαν από τα πειράματα αποδέσμευσης.

Συγκεκριμένα για όλες τις τεχνικές, (α) για κάθε φάρμακο οι συντελεστές διαπερατότητας P_N στην καθαρή PDMS είναι μικρότερες από τις αντίστοιχες τιμές στις σύνθετες μήτρες PDMS-PEG10 (β) σε κάθε είδος μήτρας οι P_N της καφεΐνης είναι μεγαλύτεροι από αυτούς της θεοφυλλίνης. Όσον αφορά τις διαφορές μεταξύ των τεχνικών, στην περίπτωση της θεοφυλλίνης οι τιμές του συντελεστή διαπερατότητας που υπολογίστηκαν από τις τρεις πειραματικές τεχνικές βρίσκονται σε πολύ καλή συμφωνία μεταξύ τους (Πίνακας 6.5, Πίνακας 6.7 και Πίνακας 6.8). Στην περίπτωση της καφεΐνης οι P_N που προκύπτουν από τα πειράματα εκρόφησης και διαπερατότητας είναι ελαφρώς μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες που προκύπτουν από τα πειράματα αποδέσμευσης με μεγαλύτερη απόκλιση να εμφανίζουν της εκρόφησης. Αυτές οι αποκλίσεις δικαιολογούνται από τη διαφορετική φύση των διαφόρων πειραματικών τεχνικών και από τη διαφορετική διασπορά που εμφανίζει η καφεΐνη στις μήτρες PDMS και PDMS-PEG (Σχήμα 6.3). Συγκεκριμένα στα πειράματα εξισορρόπησης και διαπερατότητας (α) οι μήτρες είναι πλήρως διογκωμένες (στην περίπτωση των PDMS-PEG) (β) η δραστική ουσία είναι πλήρως διαλυμένη και (γ) οι μήτρες έχουν παρασκευασθεί εξαρχής χωρίς τη δραστική ουσία. Από την άλλη στην περίπτωση των πειραμάτων αποδέσμευσης οι μήτρες είναι (α) αρχικά ξηρές (β) οι μήτρες είναι υπέρκορες με την ποσότητα της δραστικής ουσίας να είναι εν μέρει διεσπαρμένη και (γ) η παρασκευή των μητρών έγινε με τη δραστική ουσίας εξαρχής ενσωματωμένη σε αυτές.

6.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα πέντε φάρμακα που μελετήθηκαν αν και έχουν παρόμοια χημική δομή, εμφανίζουν πολλές διαφορές στις φυσικοχημικές τους ιδιότητες, οι οποίες είναι κρίσιμες για τα προφίλ της αποδέσμευσής τους από μήτρες PDMS (ή/και PDMS-PEG).

Όσον αφορά τα τρία φάρμακα που δεν εμφανίζουν ωσμωτική δράση και άρα δεν προκαλούν εισρόφηση νερού από τις μήτρες PDMS (θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη) αποδείχθηκε πως η αποδέσμευσή τους από τις εν λόγω μήτρες ελέγχεται κυρίως από μηχανισμό διάχυσης όπως στις περιπτώσεις των λιπόφιλων μικρομορίων που είχαν μελετηθεί από άλλους ερευνητές. Αυτό το συμπέρασμα βασίστηκε στη γραμμική συσχέτιση που δείχθηκε ότι υπάρχει μεταξύ της κλίσης των καμπυλών

κινητικής αποδέσμευσης $Q_{Nt}/Q_{N\infty}$ ως προς $t^{1/2}/L$ των τριών φαρμάκων και της τετραγωνικής ρίζας της υπολογισμένης διαλυτότητας στην μήτρα PDMS, όπως αυτή προβλέπεται από την εξίσωση του Higuchi.

Η ενσωμάτωση στη μήτρα PDMS ενός υδρόφιλου προσθέτου με ήπια ωσμωτική δράση, όπως είναι η PEG3000 σε ποσοστό 10% w/w, οδήγησε σε επιτάχυνση των ρυθμών αποδέσμευσης των φαρμάκων λόγω της επακόλουθης ρόφησης νερού. Ο υπολογισμός των λόγων των διαπερατοτήτων στο σύνθετο υλικό PDMS-PEG10 ως προς την καθαρή PDMS, P_{NC} / P_N έδειξε ότι η αύξηση της διαπερατότητας που προκαλείται από την παρουσία της PEG στην μήτρα της PDMS είναι σε καλή συμφωνία με την πρόβλεψη του μοντέλου του Maxwell για συστήματα δύο φάσεων, όπου η συνεχής φάση (PDMS) χαρακτηρίζεται από πολύ μικρότερη διαπερατότητα σε σχέση με τη διεσπαρμένη φάση (διογκωμένη στο νερό φάση της PEG). Τα πειραματικά δεδομένα της θεοφυλλίνης παρουσίασαν την καλύτερη σύμπτωση με τις θεωρητικές προβλέψεις. Η θετική απόκλιση του λόγου P_{NC} / P_N από τις θεωρητικές προβλέψεις στην περίπτωση της θεοβρωμίνης και η αντίστοιχη αρνητική στην περίπτωση της καφεΐνης πιθανόν να οφείλονται σε αποκλίσεις από τις ιδανικές συνθήκες των θεωρητικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν. Η αποδέσμευση της καφεΐνης για παράδειγμα ενδεχομένως να ελέγχεται μερικώς και από το ρυθμό εισρόφησης νερού στη σύνθετη μήτρα PDMS-PEG10.

Τα αποτελέσματα για τα άλλα δύο φάρμακα (διφυλλίνη και προξυφυλλίνη) δείχνουν ότι η αποδέσμευση τους από την PDMS καθορίζεται και από άλλους παράγοντες, εκτός από τη διαλυτότητα και διαχυτότητα στο πολυμερές. Τα δύο αυτά φάρμακα λόγω της μεγαλύτερης διαλυτότητάς τους στο νερό, ασκούν ωσμωτική δράση και προκαλούν εισρόφηση νερού στις μήτρες PDMS κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ταχύτατη αποδέσμευση της προξυφυλλίνης. Η διφυλλίνη λόγω της αυξημένης πολικότητας που εμφανίζει (δύο υδροξύλια στο μόριο) παρουσιάζει αμελητέα διαλυτότητα στην PDMS και σε συνδυασμό με την κακή διασπορά που έχει στην PDMS αποδεσμεύεται με πολύ αργούς ρυθμούς. Εξαιτίας της εισρόφησης του νερού που προκαλούν αυτά τα δύο φάρμακα, η επίδραση της PEG και η επιπλέον ποσότητα νερού που ροφάται από τις μήτρες, δεν έχει καμία σημαντική επίδραση στην αποδέσμευσή τους.

6.6 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Martin A., Paruta A. N., Adjei A., Extended Hildebrand solubility approach: Methylxanthines in mixed solvents, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1981, 10, 1115–1120.
2. Bikiaris D., Papageorgiou G. Z., Stergiou A., Pavlidou E., Karavas E., Kanaze F., Georgarakis M., Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs. Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. *Thermochimica Acta*, 2005, 439, 58–67.
3. Qi S., Belton P., Nollenberger K., Clayden N., Reading M., Craig D. Q. M., Characterization and Prediction of Phase Separation in Hot-Melt Extruded Solid Dispersions: A Thermal, Microscopic and NMR Relaxometry Study. *Pharmaceutical Research*, 2010, 27, 1869–1883.
4. Marsac P. J., Shamblin S. L., Taylor L. S., Theoretical and Practical Approaches for Prediction of Drug Polymer Miscibility and Solubility, *Pharmaceutical Research*, 2006, 23, 2417–2426.
5. (α) Bao Y. T., N. Samuel K. P., Pitt C. G., The Prediction of Drug Solubilities in Polymers, *Journal of Polymer Science: Part C: Polymer Letters*, 1988, 26, 41–46. (β) Pitt, C.G., Bao, Y.T., Andrady, A.L., Samuel, N.K.P., The correlation of polymer-water and octanol-water partition coefficients: Estimation of drug solubilities in polymers. *Int. J. Pharm.* 1988, 45, 1–11.
6. Roseman, T. J., Monolithic Polymer Devices, in Kydonieus, A.F. (Ed.), *Controlled Release Technologies: Methods, Theory and Applications*. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1980, 21 – 54.
7. Malcolm K. et al Influence of silicone elastomer solubility and diffusivity on the in vitro release of drugs from intravaginal rings, *Journal of Controlled Release*, 2003, 90, 217–225.
8. Roseman T. J, Influence of Solute Properties on Release of p-Aminobenzoic Acid Esters from Silicone Rubber: Theoretical Consideration, *J. Pharm. Sci.* 1974, 63, 1639 – 1641.
9. <http://www.drugbank.ca/>
10. Roseman T. J., Release of steroids from a silicone polymer, *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61, 46–50.

11. Yalkowsky, S. H., Flynn, G. L., Slunick, T. G., Importance of chain length on physicochemical and crystalline properties of organic homologs. *J. Pharm. Sci.* 1972, 61, 852–857.
12. Malcolm, R. K., Woolfson, A. D., Russell, J., Andrews, C., In vitro release of nonoxynol-9 from silicone matrix intravaginal rings. *J. Control. Release*, 2003 91, 355–364.
13. Alexander, K. S., Vangala, S. S. K. S., Dollimore, D., The Formulation Development and Stability of Metronidazole Suspension. *Int. J. Pharm. Compd.* 1997, 1, 200–205.
14. Woolfson, A. D., Elliot, G. R. E., Gilligan, A., Passmore, C. M., Design of an intravaginal ring for the controlled delivery of 17- β estradiol as its 3-acetate ester. *J. Control. Release*, 1999, 61, 319–328.
15. Miyamoto, E., Kawashima, S., Murata, Y., Yamada, Y., Demizu, Y., Kontani H., Sakai, T., Physico-chemical properties of oxybutynin. *Analyst*, 1994, 119, 1489–1492.
16. Okimoto, K., Rajewski, R.A., Stella, V.J., Release of testosterone from an osmotic pump tablet utilizing (SBE) - β -cyclodextrin as both a solubilizing and an osmotic pump agent. *J. Control. Release*, 1999, 58, 29–38.
17. Blanchon, S.G., Couarraze, F.R., Cohen, G., Puisieux, F., Permeability of progesterone and a synthetic progestin through methacrylic films. *Int. J. Pharm.* 1991, 72, 1–10.
18. Biagi G. L., Guerra M. C., Barbaro A. M., Barbieri S., Recanatini M., Borea P. A., Pietrogrande M. C., Study of the lipophilic character of xanthine and adenosine derivatives. *Journal of Chromatography A*. 1990, 498, 179–190.
19. Dias M., Farinha A., Faustino E., Hadgraft J., Pais J., Toscano C., Topical delivery of caffeine from some commercial formulations. *Int. J. Pharm.* 1999, 182, 41–47.
20. Binks B. P. Fletcher P. D. I. Johnson A. J., Elliott R. P., How membrane permeation is affected by donor delivery solvent. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2012, 14, 15525–15538.
21. Kratochvil P., Benagiano G., Kincl F. A., Sustained release hormonal preparations 6. Permeability constant of various steroids. *Steroids*, 1970, 15, 505–511.

22. Carelli V., Di Colo G., Guerrini C., Nannipieri E. Drug release from silicone elastomer through controlled polymer cracking: an extension to macromolecular drugs. 1989, *Int. J. Pharm.*, 1989. 50, 181–188.
23. Soulas, D.N., Papadokostaki, K.G., Regulation of proxiphylline's release from silicone rubber matrices by the use of osmotically active excipients and a multi-layer system., *Int. J. Pharm.*, 2011a 408, 120–129.
24. Petropoulos J. H., A comparative study of approaches applied to the permeability of binary composite polymeric materials. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 1985, Ed.23, 1309–1324.
25. Panou A. I., Papadokostaki K. G., Tarantili P.A., Sanopoulou M., Effect of hydrophilic inclusions on PDMS crosslinking reaction and its interrelation with mechanical and water sorption properties of cured films. 2013, *Eur. Pol. J.*, 49, 1803–1810.
26. Guttman D. and Higuchi, T., Reversible Association of Caffeine and of Some Caffeine Homologs in Aqueous Solution, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci.* 1957, 46, 4–10.
27. Shefter, E. and Higuchi, T., Dissolution Behavior of Crystalline Solvated and Nonsolvated Forms of Some Pharmaceuticals, *J. Pharm. Sci.* 1963, 52, 781–791.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΠΟΣΟΣΤΩΝ

PEG ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΗΣ

ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗΣ

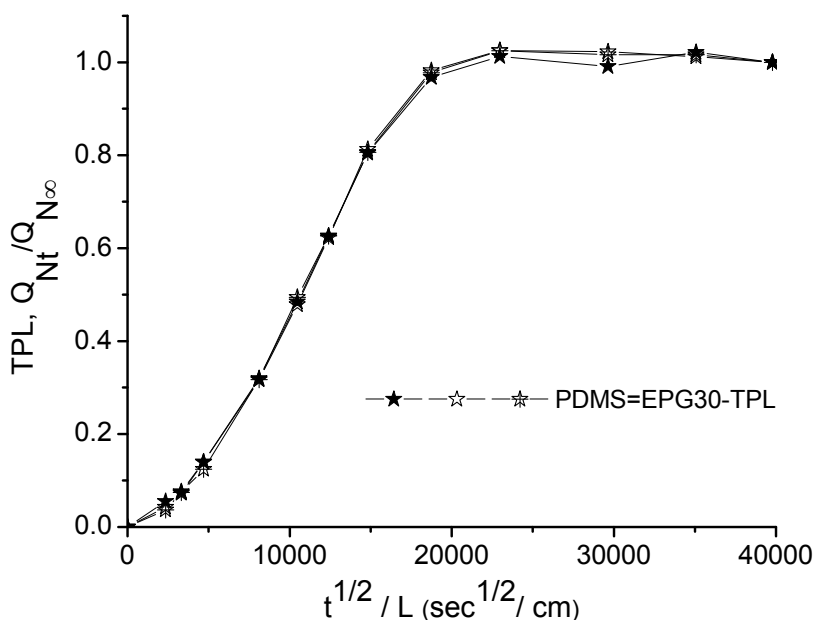
Εισαγωγή

Όπως δείχθηκε, η επιτάχυνση που προκαλεί η PEG στην αποδέσμευση της θεοφυλλίνης προσεγγίζει καλύτερα τη θεωρητική πρόβλεψη του μοντέλου του Maxwell για τη διαπερατότητα σύνθετων υλικών. Για το λόγο αυτό επιλέχθηκε η θεοφυλλίνη για τη μελέτη της επίδρασης διαφόρων ποσοστών PEG στην αποδέσμευσή της από μήτρες PDMS με σκοπό να διαπιστώσουμε εάν η θεωρητική προσέγγιση μπορεί να ερμηνεύσει την επιτάχυνση της αποδέσμευσης που προκαλείται από διάφορα ποσοστά ενσωματωμένης PEG στις μήτρες. Οι συντελεστές διαπερατότητας της θεοφυλλίνης στο σύνθετο υλικό PDMS-PEG, για διάφορα ποσοστά PEG συσχετίστηκαν με το θεωρητικό μοντέλο του Maxwell και διαπιστώθηκε ότι ακολουθούν ικανοποιητικά τις θεωρητικές προβλέψεις. Το ποσοστό της ενσωμάτωσης της θεοφυλλίνης σε όλες τις κατηγορίες μητρών είναι 7% w/w εκφρασμένο ανά PDMS.

7.1 ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Μελετήθηκε η αποδέσμευση της θεοφυλλίνης από μήτρες που περιείχαν ποσοστό ενσωμάτωσης PEG από 2–30 % w/w. Αντιπροσωπευτικές κινητικές αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης από σύνθετες μήτρες PDMS-PEG σε διάφορα ποσοστά παρουσιάζονται στο Σχήμα 7.2 σε διάγραμμα ποσοστού αποδεσμευόμενης θεοφυλλίνης ως προς την τετραγωνική ρίζα του χρόνου ανηγμένης ως προς το πάχος της μεμβράνης. Η επαναληψιμότητα των πειραμάτων της αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης από μήτρες PDMS και PDMS-PEG10 έχει δειχθεί σε προηγούμενο

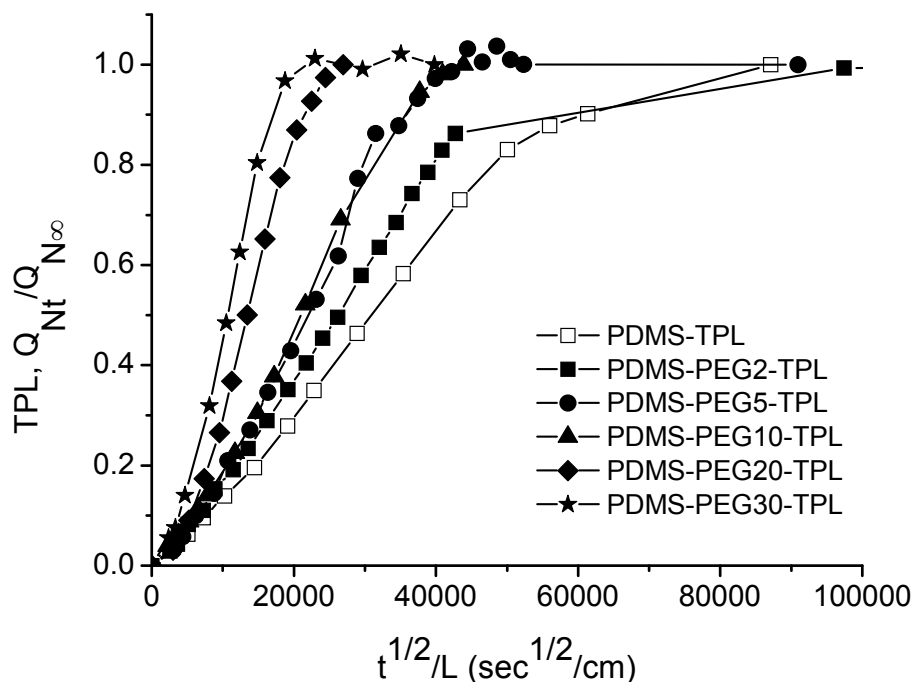
κεφάλαιο (Σχήμα 6.10 και 6.16). Αντίστοιχη καμπύλη για την επαναληψιμότητα της αποδέσμευσης από μήτρες PDMS-PEG30 παρατίθενται στο Σχήμα 7.1.



Σχήμα 7.1 Χαρακτηριστικές καμπύλες κινητικής αποδέσμευσης θεοφυλλίνης από μήτρα PDMS-PEG30. Το πάχος της μεμβράνης είναι 128μm.

Η εξάρτηση της κινητικής αποδέσμευσης θεοφυλλίνης από μήτρες PDMS-PEG από το ποσοστό ενσωμάτωσης της PEG (0 – 30 %w/w) φαίνεται στο Σχήμα 7.2.

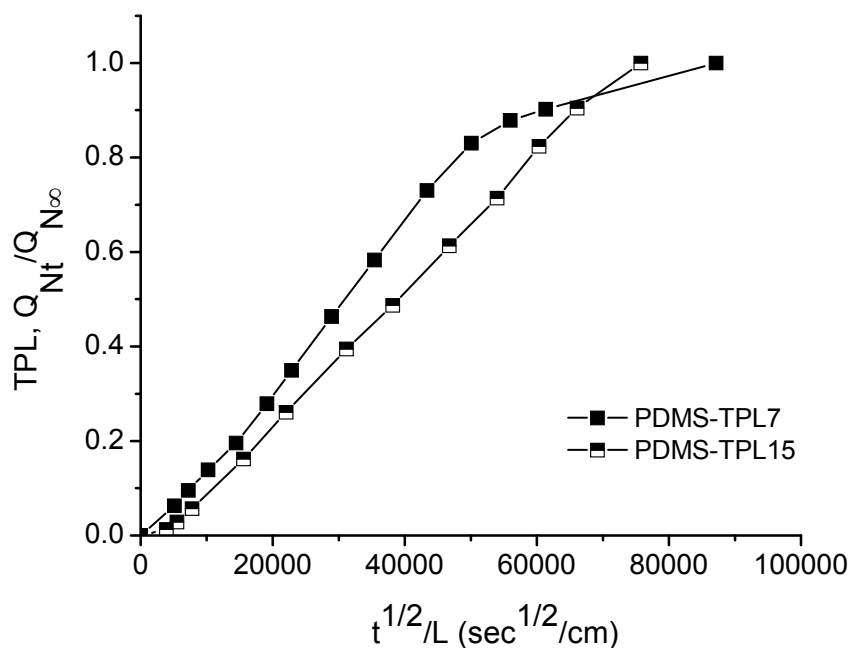
Από το Σχήμα 7.2 είναι εμφανές ότι αυξανόμενου του ποσοστού της PEG στις σύνθετες μήτρες PDMS-PEG, αυξάνεται και ο ρυθμός αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης. Στην περίπτωση της καθαρής PDMS, η μήτρα δεν απορροφά μετρήσιμες ποσότητες νερού κατά την διάρκεια της αποδέσμευσης, και η θεοφυλλίνη διαχέεται διαμέσου του ίδιου του πολυμερούς. Όπως προσδιορίστηκε και στο Κεφάλαιο 5 (παράγραφος 5.6) καθώς αυξάνει το ποσοστό της PEG στη μήτρα, αυξάνει και η εισροφούμενη ποσότητα νερού (από 0.11 – 3.3 g H₂O / g μήτρας σε ποσοστά ενσωμάτωσης PEG από 2 – 30% αντίστοιχα). Οι περιοχές αυξημένης ενυδάτωσης, που δημιουργούνται στη φάση της PEG επιτρέπουν στη θεοφυλλίνη να διαχυθεί και μέσω αυτών και να αποδεσμευθεί με μεγαλύτερο ρυθμό.



Σχήμα 7.2 Χαρακτηριστικές καμπύλες κινητικής αποδέσμευσης θεοφυλλίνης από μήτρες με ενσωματωμένη PEG σε ποσοστά 0 – 30 % .

Τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν μέχρι στιγμής για την περίπτωση της θεοφυλλίνης αφορούσαν ένα συγκεκριμένο ποσοστό ενσωμάτωσης αυτής (0.07 g/g_{PDMS}). Μελετήθηκε επίσης και η αποδέσμευση της θεοφυλλίνης από μήτρες PDMS με ποσοστό ενσωμάτωσης 0.15 g/g PDMS) και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο Σχήμα 7.3 σε διάγραμμα $Q_{Nt}/Q_{N\infty}$ ως προς $t^{1/2}/L$. Στα ίδια διαγράμματα για λόγους σύγκρισης παρουσιάζονται και οι αντίστοιχες κινητικές των μητρών που περιείχαν θεοφυλλίνη σε ποσοστό 7% w/w.

Από το Σχήμα 7.3 φαίνεται πως η αποδέσμευση είναι σχετικά ταχύτερη για τη μικρότερη συγκέντρωση (μήτρες PDMS-TPL7). Η μείωση του ρυθμού που παρατηρείται στο διάγραμμα 7.3 αυξανομένης της συγκέντρωσης C_{N0} του φάρμακου, προβλέπεται από την εξίσωση Higuchi (παράγραφος 1.3.2.2), για υπέρκορο σύστημα πολυμερούς- δραστικής ουσίας με σταθερό D_N και C_{NS}^o . Αυτό επιβεβαιώνει το συμπέρασμα που εξήχθη στο Κεφάλαιο 6 όσον αφορά στην διάχυση ως τον κύριο μηχανισμό που καθορίζει την αποδέσμευση στο σύστημα PDMS-TPL.



Σχήμα 7.3 Κινητική αποδέσμευσης 7 %w/w θεοφυλλίνης και 15% w/w από μήτρες PDMS

7.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΩΝ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗΣ

Θεωρώντας ότι ισχύει κατά προσέγγιση το μοντέλο Higuchi¹, με τη χρήση της εξίσωσης 1.26 υπολογίστηκαν οι φαινόμενοι συντελεστές διαπερατότητας της θεοφυλλίνης από τις σύνθετες μήτρες PDMS-PEG για τα διάφορα ποσοστά PEG (Πίνακας 7.1).

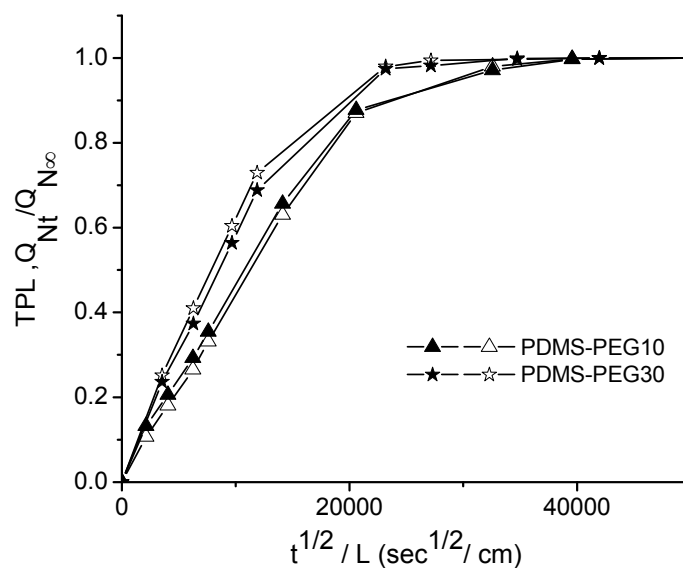
Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 7.1 αυξανόμενου του ποσοστού της ενσωματωμένης PEG στη μήτρα, αυξάνονται και οι τιμές του συντελεστή διαπερατότητας της θεοφυλλίνης στη σύνθετη μήτρα PDMS-PEG. Επιπροσθέτως, ο συντελεστής διαπερατότητας που προκύπτει στην περίπτωση της μεγαλύτερης συγκέντρωσης φαρμάκου είναι σε συμφωνία με τον αντίστοιχο για τη μικρότερη συγκέντρωση.

Πίνακας 7.1 Συντελεστές διαπερατότητας θεοφυλλίνης, P_N σε σύνθετες μήτρες PDMS με διάφορα ποσοστά ενσωματωμένης PEG (0 – 30% w/w)

<i>Μεμβράνη</i>	<i>Ποσοστό ενσωματωμένης PEG (% w/w)</i>	<i>P_N θεοφυλλίνης ($\times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{sec}$)</i>
PDMS-TPL7	0	2.19 ± 0.12
PDMS-PEG2-TPL	2	3.36 ± 0.19
PDMS-PEG5-TPL	5	4.82 ± 0.15
PDMS-PEG10-TPL	10	6.41 ± 0.43
PDMS-PEG20-TPL	20	19.83 ± 2.25
PDMS-PEG30-TPL	30	26.38 ± 0.62
PDMS-TPL15	0	2.78 ± 0.26

Επίσης, προσδιορίστηκαν οι συντελεστές μεταφοράς της θεοφυλλίνης παρουσία διαφόρων ποσοστών PEG με πειράματα εξισορρόπησης σε διάλυμα του φαρμάκου. Οι σύνθετες μήτρες PDMS-PEG με ποσοστά 5 – 30 % w/w εξισορροπήθηκαν σε διάλυμα θεοφυλλίνης συγκέντρωσης, $C_{NS} \approx 6 \text{ mg/ml}$. Τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία 25°C. Αντιπροσωπευτικές καμπύλες εκρόφησης θεοφυλλίνης από μήτρες PDMS-PEG10 και PDMS-PEG30 σε διάγραμμα $Q_{Nt}/Q_{N\infty}$ ως προς $t^{1/2}/L$ παρουσιάζονται στο Σχήμα 7.5 και τα αποτελέσματα των πειραμάτων για όλα τα ποσοστά ενσωμάτωσης παρατίθενται στον Πίνακα 7.2. Η μέθοδος προσδιορισμού των συντελεστών διαχύσεως και κατανομής και ο προσδιορισμός του συντελεστή διαπερατότητας από το γινόμενο τους περιγράφηκαν στο Κεφάλαιο 6 (Παράγραφος 6.4.2)

Από τον Πίνακα 7.2 παρατηρούμε πως οι τιμές του εισροφούμενου νερού που προκύπτουν από την εξισορρόπηση σε αραιό διάλυμα θεοφυλλίνης είναι περίπου ίδιες με αυτές που προκύπτουν από τα πειράματα ρόφησης νερού (παράγραφος 5.6). Αυτό σημαίνει πως στο αραιό διάλυμα θεοφυλλίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά η ενεργότητα του νερού της εξωτερικής φάσης. Στην περίπτωση της μήτρας PDMS-PEG10 υπάρχει μια διασπορά τιμών μεταξύ των μεμβρανών όσον αφορά την ποσότητα του νερού που ροφάται και την ποσότητα της θεοφυλλίνης που εκροφάται (και άρα και της τιμής του συντελεστή κατανομής). Παρόλα αυτά η τελική τιμή της διαπερατότητας δεν εμφανίζει διαφορές.



(α)

Σχήμα 7.5 Καμπύλες κινητικής εκρόφησης θεοφυλλίνης από σύνθετες μήτρες PDMS-PEG σε ποσοστά 10 και 30% w/w.

Πίνακας 7.2 Αποτελέσματα πειραμάτων εκρόφησης μετά από εξισορρόπηση σε διάλυμα θεοφυλλίνης συγκέντρωσης $c_{NS} \sim 6 \text{ mg/ml}$ στους 25°C .

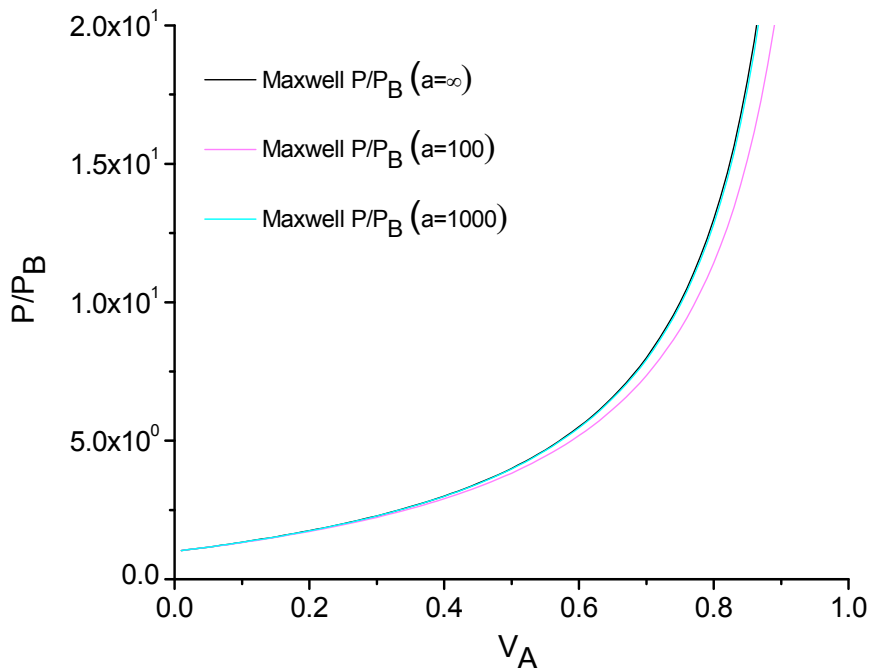
Μήτρα	$Q_{N\infty}$ mg _{TPL} / mg μήτρας ($\times 10^{-3}$)	$Q_{w\infty}$, (g H ₂ O / g μήτρας)	D_N ($\times 10^{-10}$ cm ² /sec)	K_N	P_N ($\times 10^{-10}$ cm ² /sec)
PDMS-PEG5	3.5 ± 0.4	0.42 ± 0.01	6.63 ± 1.63	0.53 ± 0.07	3.56 ± 1.34
PDMS-PEG10 (1 ^η μεμβράνη)	5.05 ± 0.07	0.67 ± 0.01	4.01 ± 0.01	0.84 ± 0.01	3.37 ± 0.06
PDMS-PEG10 (2 ^η μεμβράνη)	5.75 ± 0.21	0.63 ± 0.01	4.73 ± 0.14	0.96 ± 0.04	4.52 ± 0.3
PDMS-PEG10 (3 ^η μεμβράνη)	8.10 ± 0.71	1.01 ± 0.01	2.61 ± 0.59	1.35 ± 0.11	3.49 ± 0.50
PDMS-PEG20	22.1 ± 0.4	2.91 ± 0.08	5.56 ± 0.57	3.68 ± 0.07	20.44 ± 1.68
PDMS-PEG30	29.6 ± 1.4	4.40 ± 0.24	7.12 ± 0.66	4.96 ± 0.20	35.25 ± 1.88

7.3 ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Στο Κεφάλαιο 6 εδείχθη ότι η επιτάχυνση που προκαλεί στην αποδέσμευση της θεοφυλλίνης η ενσωμάτωση 10% w/w PEG στην PDMS συγκρίνεται ικανοποιητικά με τις προβλέψεις του μοντέλου Maxwell για τη διαπερατότητα σύνθετων υλικών που αποτελούνται από μια συνεχή φάση (PDMS) με πολύ μικρότερο συντελεστή διαπερατότητας από αυτόν της διεσπαρμένης (διογκωμένη φάση της PEG). Η ανάλυση αυτή επεκτείνεται εδώ και στα αποτελέσματα για τα άλλα ποσοστά PEG που παρουσιάστηκαν στην Παράγραφο 7.1. Η γενική μορφή της Maxwell δίνεται από την Σχέση 2.18 (η ίδια σχέση ισχύει για το μέτρο ελαστικότητας και για το συντελεστή διαπερατότητας)²:

$$\frac{P}{P_B} = 1 + 3v_A \left(\frac{a+2}{a-1} - v_A \right)^{-1} \quad (2.18)$$

όπου $a = P_A / P_B$ και v_A είναι το κλάσμα όγκου της διεσπαρμένης φάσης. Οι θεωρητικές προβλέψεις για $a = 100$, 1000 και ∞ φαίνονται στο παρακάτω σχήμα.



Σχήμα 7.6 Θεωρητική πρόβλεψη από το μοντέλο Maxwell για το συντελεστή διαπερατότητας του σύνθετου υλικού για τρεις τιμές του λόγου a ($a = P_A / P_B$).

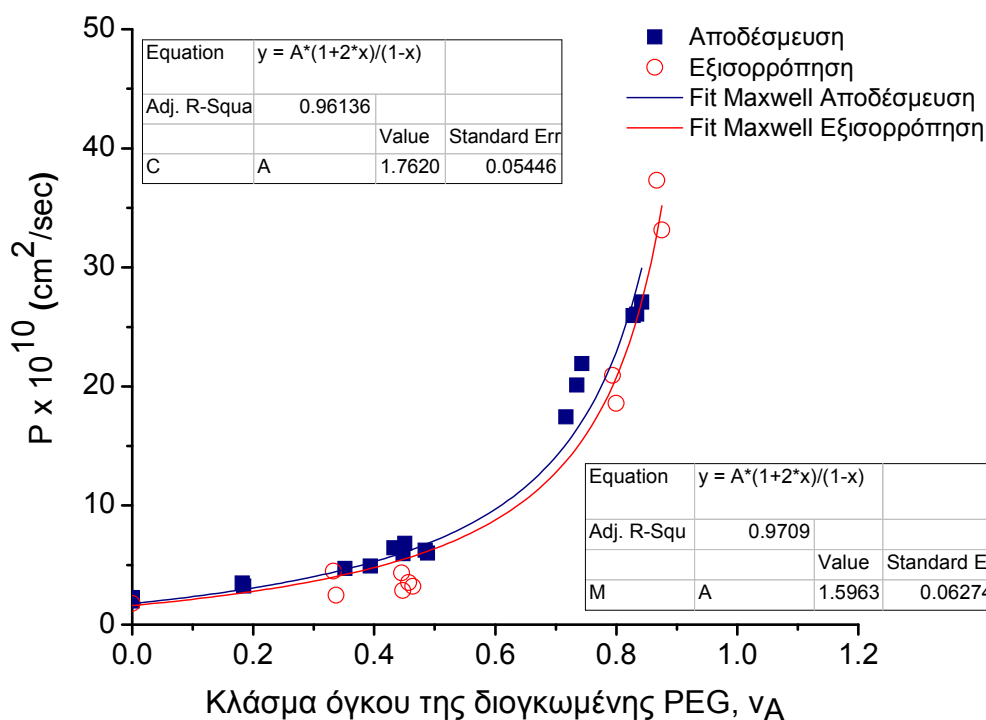
Από το Σχήμα 7.6 είναι εμφανές πως οι προβλέψεις για $a = 100$ και 1000 δεν διαφοροποιούνται σημαντικά από αυτές για $a = \infty$. Με βάση αυτή την παρατήρηση τα αποτελέσματα για το συντελεστή διαπερατότητας της θεοφυλλίνης στο σύνθετο υλικό PDMS-PEG, για διάφορα ποσοστά PEG συσχετίστηκαν με το θεωρητικό μοντέλο του Maxwell μόνο για την τιμή $a = \infty$. Στην περίπτωση αυτή η Σχέση 2.18 απλοποιείται στην εξής:

$$\frac{P}{P_B} = \frac{1 + 2\nu_A}{1 - \nu_A} \quad (7.1)$$

Ειδικότερα το κλάσμα όγκου της PEG προσδιορίστηκε από την τελική τιμή του νερού που ροφάται στην ισορροπία από τη μήτρα PDMS-PEG-TPL θεωρώντας ότι το νερό βρίσκεται όλο στη φάση της PEG και βάσει της προσθετικότητας των όγκων με δεδομένες τις πυκνότητες του νερού, της PEG και της PDMS. Στο Σχήμα 7.7 παρουσιάζονται οι τιμές του συντελεστή διαπερατότητας της θεοφυλλίνης σε μήτρες PDMS-PEG ως προς το κλάσμα όγκου της διογκωμένης PEG. Χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές διαπερατότητας που έχουν προκύψει από τα πειράματα αποδέσμευσης στους 37°C και οι αντίστοιχοι από πειράματα εξισορρόπησης – εκρόφησης στους 25°C (Πίνακες 6.6 και 7.2). Επίσης με γραμμές παρουσιάζεται η προσαρμογή της εξίσωσης Maxwell για $a = \infty$ σε κάθε μία από τις ομάδες των πειραμάτων.

Συγκεκριμένα η Εξίσωση 7.1 μετασχηματίζεται στην $P = P_B \frac{1 + 2\nu_A}{1 - \nu_A}$ και η

προσαρμογή έγινε με πρόγραμμα Origin θέτοντας ως παράμετρο προσαρμογής την τιμή του συντελεστή διαπερατότητας στην μήτρα καθαρής PDMS, P_B .



Σχήμα 7.7 Συντελεστής διαπερατότητας της θεοφυλλίνης σε μήτρες PDMS-PEG ως προς το κλάσμα όγκου της διογκωμένης PEG. Τα μπλε σημεία (■) αφορούν τις τιμές που έχουν προκύψει από τα πειράματα αποδέσμευσης στους 37°C και τα κόκκινα σημεία (○) τις αντίστοιχες τιμές από πειράματα εξισορρόπησης – εκρόφησης στους 25°C. Με τις γραμμές (μπλε και κόκκινη αντίστοιχα) παρουσιάζεται η προσαρμογή της εξίσωσης Maxwell με $a = \infty$ για κάθε μία από τις ομάδες των πειραμάτων.

Από το Σχήμα 7.7 προκύπτουν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Η εξάρτηση των τιμών της διαπερατότητας από τα πειράματα αποδέσμευσης, όσο και από τα πειράματα της εξισορρόπησης από το κλάσμα όγκου της διογκωμένης PEG ακολουθούν πολύ ικανοποιητικά τη θεωρητική πρόβλεψη του μοντέλου του Maxwell.
- Η τιμή που προκύπτει από την προσαρμογή της εξίσωσης του Maxwell στα πειραματικά δεδομένα για το συντελεστή διαπερατότητας της θεοφυλλίνης στην καθαρή μήτρα PDMS ($1.76 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{sec}$) είναι σε πολύ καλή συμφωνία με την αντίστοιχη τιμή που προκύπτει πειραματικά από τα πειράματα αποδέσμευσης στους 37°C ($2.19 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{sec}$, Πίνακας 6.6). Από τα πειράματα εξισορρόπησης δεν ήταν δυνατός ο πειραματικός προσδιορισμός του συντελεστή διαπερατότητας της θεοφυλλίνης στην καθαρή μήτρα PDMS. Η θεωρητική πρόβλεψη δίνει μια

τιμή (1.59×10^{-10} cm²/sec) η οποία είναι πολύ κοντά στις δύο προαναφερθείσες τιμές διαπερατότητας θεοφυλλίνης.

7.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο παρόν κεφάλαιο πραγματοποιήθηκε η μελέτη της επίδρασης του ποσοστού της PEG στην μήτρα PDMS σε σχέση με την αποδέσμευση της θεοφυλλίνης από τις μήτρες PDMS-PEG. Διαπιστώθηκε πως με την αύξηση του ποσοστού της PEG στις μήτρες PDMS, αυξάνει συστηματικά η αποδέσμευση της θεοφυλλίνης από τις εν λόγω μήτρες. Μία από τις πρώτες ερευνητικές ομάδες που μελέτησαν την επίδραση υδρόφιλων πρόσθετων, και ειδικότερα της PEG στην αποδέσμευση δραστικών ουσιών είναι οι Carelli et al³. Η ομάδα αυτή μελέτησε την αποδέσμευση της υδροχλωρικής παπαβερίνης από μήτρες PDMS στις οποίες είχε προστεθεί η PEG μοριακού βάρους 8000 σε ένα μόνο ποσοστό και συσχέτισαν την αποδέσμευση με το μέγεθος των κόκκων της PEG, τις διαφορετικές γεωμετρίες της μήτρας κλπ. Πρόσφατα, οι Brook et al⁴ μελέτησαν την επίδραση του μοριακού βάρους και του ποσοστού ενσωμάτωσης της PEG στην αποδέσμευση της πολικής υδρόφιλης νικοτίνης από συστήματα τύπου μήτρας με βάση την PDMS. Για MB της PEG μεταξύ 300 και 10000 δεν παρατήρησαν σημαντικές διαφορές στον ρυθμό αποδέσμευσης, ενώ η αύξηση του ποσοστού PEG, ενός MB, οδήγησε σε αύξηση του ρυθμού αποδέσμευσης της νικοτίνης. Ωστόσο, σε όλες τις περιπτώσεις υπήρχε ένα μεγάλο ποσοστό ραγδαίας αρχικής έκλυσης της νικοτίνης, το οποίο μειώθηκε με την προσθήκη λινολεϊκού οξέος, και η βελτίωση αποδόθηκε στην καλύτερη διασπορά της PEG και της νικοτίνης στις μήτρες. Οι Maeda et al⁵ μελέτησαν μήτρες PDMS με ενσωματωμένη PEG MB = 4000 (ή άλλα υδρόφιλα πρόσθετα) υπό μορφή κυλινδρικής ράβδου επικαλυμμένης με καθαρό PDMS. Παρατήρησαν ότι παρουσία της PEG επιταχύνθηκε η αποδέσμευση της υδρόφοβης ινβερμεκτίνης. Επιβεβαίωσαν επιπλέον την αύξηση που προκαλεί η PEG και με πειράματα in vivo υποδόριας χορήγησης σε ποντίκια. Σε όλες τις περιπτώσεις, η αποδέσμευση των δραστικών ουσιών αποδίδεται στην ωσμωτική δράση της PEG και στην εισρόφηση νερού από τις μήτρες PDMS-PEG. Ωστόσο, στις εργασίες αυτές δεν υπάρχει συστηματική μελέτη για την επίδραση διαφόρων ποσοστών της PEG στην αποδέσμευση ενός ποσοστού

φαρμάκου και κυρίως δεν έχει συσχετιστεί η αύξηση του ρυθμού της αποδέσμευσης με δεδομένα παράλληλης ρόφησης νερού από τις μήτρες.

Η μελέτη της μορφολογίας των μητρών PDMS-PEG (κεφάλαιο 5.2) έδειξε πως η φάση της PEG αποτελεί διακριτή φάση μέσα στην PDMS, και συγκεκριμένα υπό τη μορφή σφαιρικών εγκλεισμάτων. Επιπλέον δεν παρατηρήθηκαν φαινόμενα διαρροής κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης. Βάσει των προαναφερθέντων συμπερασμάτων οι τροποποιημένες μήτρες PDMS-PEG μπορούν να αντιμετωπιστούν θεωρητικά ως ένα σύνθετο υλικό στο οποίο η συνεχής φάση είναι η PDMS και η διεσπαρμένη είναι η διογκωμένη στο νερό φάση της PEG. Με αυτή την προσέγγιση των μητρών PDMS-PEG ως σύνθετο υλικό, η αύξηση που παρατηρήθηκε στη διαπερατότητα της θεοφυλλίνης στις εν λόγω μήτρες συσχετίστηκε με το ποσοστό της ενσωματωμένης PEG και συγκεκριμένα με το κλάσμα όγκου της διογκωμένης στο νερό PEG. Αντίστοιχη προσέγγιση έχει γίνει από τους Lorou et al⁶ οι οποίοι θεώρησαν ως σύνθετο υλικό τη μήτρα PDMS στην οποία, ως υδρόφιλο πρόσθετο, είχαν ενσωματωθεί διάφορα ποσοστά πολύ(μεθακρυλικού υδροξυαιθυλεστέρα) ή συμπολυμερούς μεθακρυλικού υδροξυαιθυλεστέρα και μεθακρυλικού οξέος. Συγκεκριμένα συσχέτισαν τη διαπερατότητα δύο υδατοδιαλυτών ενώσεων μικρού μοριακού βάρους, με το ποσοστό του νερού στη διογκωμένη μήτρα, χωρίς όμως να αναλυθούν τα αποτελέσματα με θεωρητικό μοντέλο για την διαπερατότητα σύνθετων υλικών. Στην παρούσα εργασία δείχθηκε ότι η αύξηση της διαπερατότητας της θεοφυλλίνης με την αύξηση του ποσοστού της ενσωματωμένης PEG συγκρίνεται ικανοποιητικά με τις προβλέψεις του μοντέλου Maxwell για τη διαπερατότητα σύνθετων υλικών που αποτελούνται από μια συνεχή φάση (PDMS) με πολύ μικρότερο συντελεστή διαπερατότητας από αυτόν της διεσπαρμένης (διογκωμένη φάση της PEG). Η ανάλυση αυτή εφαρμόστηκε με ικανοποιητικά αποτελέσματα όχι μόνο για τους συντελεστές διαπερατότητας που προέκυψαν από τα πειράματα αποδέσμευσης στους 37°C αλλά και για τους αντίστοιχους συντελεστές από πειράματα εκρόφησης της θεοφυλλίνης στους 25°C από πλήρως διογκωμένες μεμβράνες που είχαν προηγουμένως εξισορροπηθεί σε διάλυμα του φαρμάκου. Επιπροσθέτως, η τιμή του συντελεστή διαπερατότητας της θεοφυλλίνης στη μήτρα καθαρής PDMS, που προκύπτει από την προσαρμογή της εξίσωσης του Maxwell στα πειραματικά δεδομένα, βρίσκεται σε συμφωνία με την αντίστοιχη τιμή από τα πειράματα αποδέσμευσης.

Το μοντέλο του Maxwell έχει χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση των μεταβολών της διαπερατότητας αερίων (πχ οξυγόνο, διοξείδιο του άνθρακα) με την προσθήκη διαφόρων ποσοστών ζεολίθων σε μεμβράνες PDMS⁷ ή άλλων πολυμερών (όπως οξικός εστέρας της πολυβινυλικής αλκοόλης⁸, και πολυιμίδια⁹), καθώς και για τη μελέτη της διαπερατότητας αερίων από μίγματα πολυμερών^{2,10}. Ωστόσο, απ' όσο γνωρίζουμε δεν έχει εφαρμοστεί σε συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης., αλλά στην παρούσα εργασία δείχθηκε ότι περιγράφει ικανοποιητικά το σύστημα PDMS-PEG-θεοφυλλίνη.

7.5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Higuchi, T., Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension, J. Pharm. Sci., 1961, 50, 874 – 875.
2. Petropoulos J. H., A Comparative Study of Approaches Applied to the Permeability of Binary Composite Polymeric Materials, J. Pol. Sci. 1985, 23, 1309–1324.
3. Carelli V., Di Colo G., Nannipieri E., Serafini M. F., Evaluation of a silicone based matrix containing a crosslinked polyethylene glycol as a controlled drug delivery system for potential oral application, J Control Rel, 1995, 33, 153 – 162.
4. Brook M. A., Holloway A. C., Ng K. K., Hrynyk M., Moore C., Lall R., Using a drug to structure its release matrix and release profile, Int. J. Pharm., 2008, 358, 121–127.
5. Maeda H., Brandon M., Sano A., Design of controlled-release formulation for ivermectin using silicone, Int. J. Pharm., 2003, 261, 9–19.
6. Lopour P., Vondrtiek P., Janatovti V., Sulc J., Vacik J., Silicone rubber-hydrogel composites as polymeric biomaterials II. Hydrophilicity and permeability to water-soluble-low-molecular-weight compounds, Biomaterials, 1990, 11, 397–402.
7. Hussain M., Konig A., Mixed-Matrix Membrane for Gas Separation: Polydimethylsiloxane Filled with Zeolite, Chem. Eng. Technol., 2012, 35, 561–569.
8. Moore T. T., Mahajan R., Vu D. Q., Koros W. J., Hybrid Membrane Materials Comprising Organic Polymers with Rigid Dispersed Phases, AIChE Journal, 2004, 50, 311–321.
9. Chaidou C. I., Pantoleontos G., Koutsonikolas D. E., Kaldis S. P., Sakellaropoulos G. P., Gas Separation Properties of Polyimide-Zeolite Mixed Matrix Membranes, Separation Science and Technology, 2012, 47, 950–962.
10. Robeson L. M., Polymer blends in membrane transport processes, Ind. Eng. Chem. Res. 2010, 49, 11859–11865.

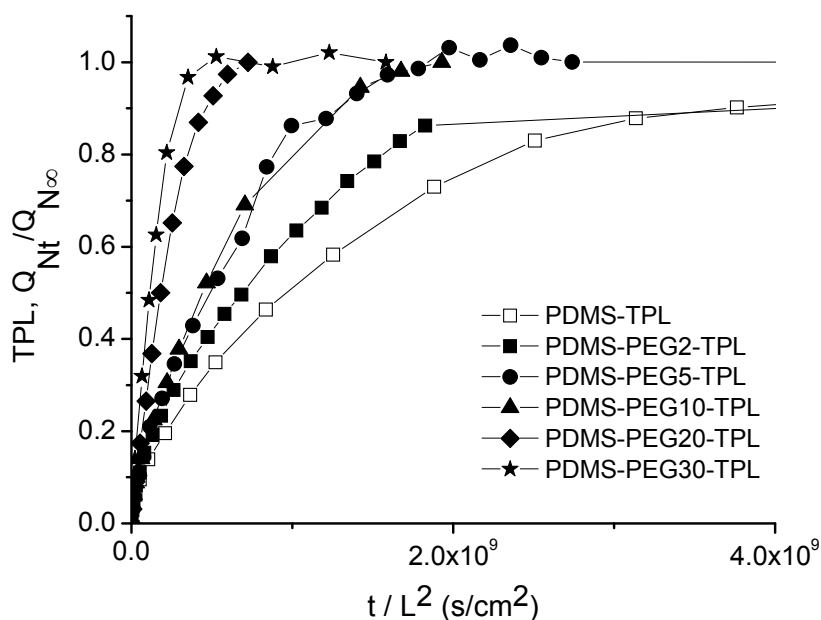
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΠΟΛΥΣΤΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ – ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΤΟΥ

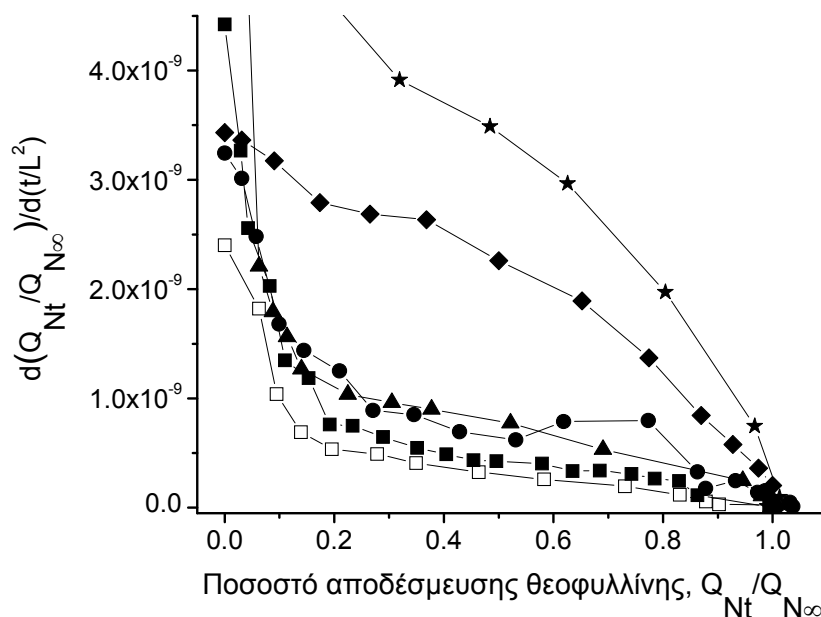
ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Εισαγωγή

Τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στο προηγούμενο Κεφάλαιο, δείχνουν ότι με την μεταβολή του ποσοστού της ενσωματωμένης PEG στην μήτρα της PDMS είναι δυνατόν να μεταβληθεί κατά συστηματικό τρόπο η ταχύτητα αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης. Ωστόσο, όπως φαίνεται στο Σχήμα 7.2 για όλα τα ποσοστά PEG που μελετήθηκαν, η καμπύλη της κινητικής αποδέσμευσης είναι γραμμική ως προς την $\sqrt{t}$ για μεγάλο ποσοστό της αποδεσμευόμενης θεοφυλλίνης. Σαν αποτέλεσμα, τα ίδια δεδομένα εκφρασμένα ως προς t/L^2 (Σχήμα 8.1α) παρουσιάζουν συνεχώς μειούμενη κλίση και ο ρυθμός της αποδέσμευσης $d(Q_{Nt}/Q_{N\infty})/d(t/L^2)$ είναι διαρκώς μειούμενος (Σχήμα 8.1β).



(α)



(β)

Σχήμα 8.1 Κινητική αποδέσμευσης θεοφυλλίνης (α) Δεδομένα του Σχήματος 7.1 ως προς t/L^2 (β) Ρυθμός αποδέσμευσης από τα δεδομένα του διαγράμματος (α) ως προς το ποσοστό αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης.

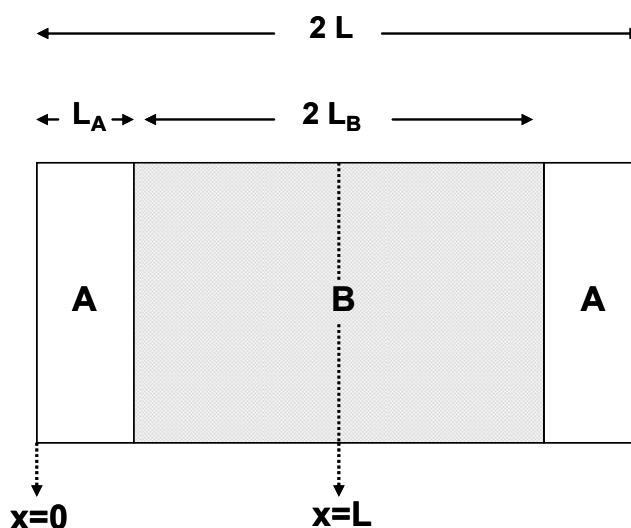
Η αποδέσμευση δηλαδή από τις μονοστρωματικές δομές απέχει σημαντικά από τη επιδιωκόμενη, στις περισσότερες εφαρμογές, σταθερότητα του ρυθμού. Στο παρόν Κεφάλαιο παρουσιάζεται μια μέθοδος αντιμετώπισης αυτού του θέματος με την κατασκευή πολυστρωματικών δομών με στρώματα τα οποία μπορεί να διαφέρουν ως προς τη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας και/ή ως προς τις ιδιότητες του πολυμερικού υλικού^{1,2,3,4,5,6,7}. Οι πολυστρωματικές δομές μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν και για την παράλληλη ή διαδοχική αποδέσμευση παραπάνω από μιας δραστικών ουσιών⁸.

Στο παρόν Κεφάλαιο μελετάται πειραματικά και θεωρητικά, η αποδέσμευση της θεοφυλλίνης από συμμετρικές πολυστρωματικές δομές, τύπου ABA, στις οποίες όλα τα στρώματα αποτελούνταν από το σύνθετο PDMS-PEG10. Το εσωτερικό στρώμα Β περιείχε θεοφυλλίνη ως δραστική ουσία και δύο εξωτερικά στρώματα Α δεν περιείχαν θεοφυλλίνη. Εξετάστηκαν δύο συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης 7 και 15 % w/w και τα πειράματα αποδέσμευσης πραγματοποιήθηκαν στους 25°C. Για λόγους σύγκρισης, έγιναν και πειράματα αποδέσμευσης στην ίδια θερμοκρασία από μονοστρωματικές δομές (Β) που περιείχαν θεοφυλλίνη στις ίδιες συγκεντρώσεις με

αυτές του εσωτερικού στρώματος των πολυστρωματικών δομών. Στα πειράματα αυτά μελετήθηκε και η παράλληλη κινητική ροφήσεως του νερού. Επιπλέον, έγινε θεωρητική προσομοίωση των αποτελεσμάτων βάσει ενός μαθηματικού μοντέλου^{9,10} που έχει αναπτυχθεί στο εργαστήριο του Δημόκριτου, χρησιμοποιώντας ως παραμέτρους εισαγωγής, δεδομένα που εξήχθησαν από πειράματα αποδέσμευσης από μονοστρωματικές δομές. Σε αυτή την παράγραφο σε όλα τα σχήματα όπου ο χρόνος είναι ανηγμένος, με το σύμβολο L ορίζεται το μισό πάχος της μεμβράνης ώστε να υπάρχει συμφωνία με τους θεωρητικούς υπολογισμούς βάσει του μαθηματικού μοντέλου.

8.1 ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ

Οι πολυστρωματικές δομές που μελετώνται είναι συμμετρικά πολυστρωματικά συστήματα όπως αυτά που περιγράφονται στο Σχήμα 8.2:



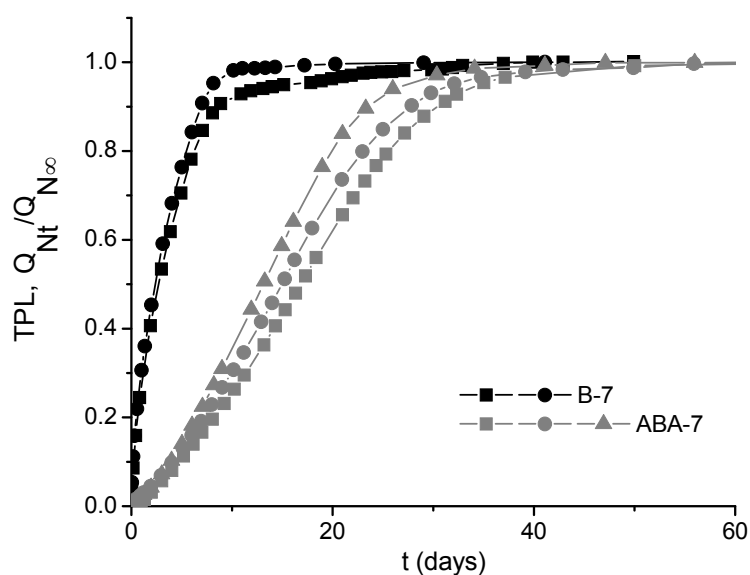
Σχήμα 8.2 Σχηματική αναπαράσταση μιας πολυστρωματικής δομής ABA πάχους $2L$. Λόγω συμμετρίας, η μήτρα παρίσταται θεωρητικά από δύο στρώματα πάχους L ($L = L_A + L_B$).

Επιπλέον τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά για τις μονοστρωματικές και πολυστρωματικές δομές που μελετήθηκαν στο παρόν Κεφάλαιο παρατίθενται στον Πίνακα 8.1.

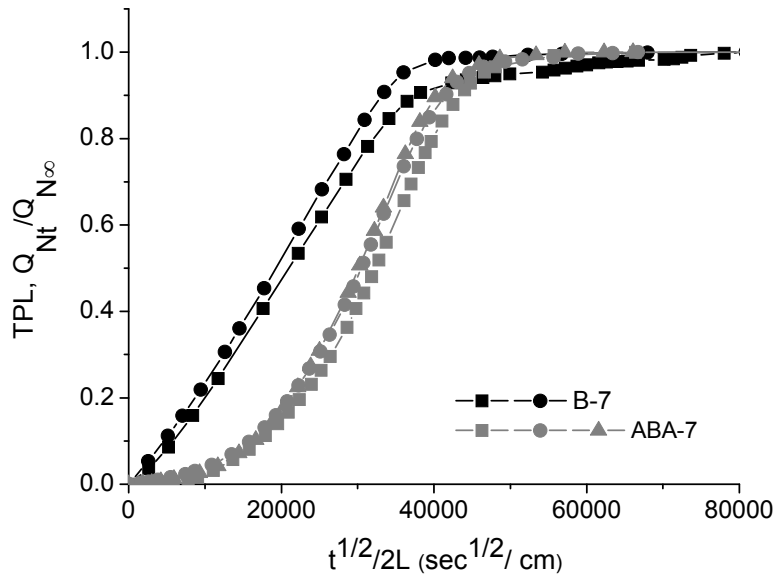
Πίνακας 8.1 Γεωμετρικά χαρακτηριστικά για τις μονοστρωματικές (στρώμα B) και τις πολυστρωματικές (ABA) μήτρες. Ο αριθμός στο συμβολισμό των μητρών αναφέρεται στο ποσοστό (%) ενσωματωμένης θεοφυλλίνης στην μονοστρωματική B ή στο εσωτερικό στρώμα B της ABA.

Μονοστρωματικές μήτρες (στρώμα Β)			
<i>Πάχος μητρών $2L_B$</i>			
B-7	231 ± 3		
B-15	308 ± 6		
Τριστρωματικές μήτρες (ΑΒΑ)			
	<i>Πάχος μητρών, $2L$</i>	<i>Πάχος εσωτερικού στρώματος, $2L_B$</i>	<i>L_A/L</i>
ΑΒΑ-7	380 ± 6	221 ± 4	1/2.40
ΑΒΑ-15	455 ± 4	300 ± 7	1/2.87

Στα Σχήματα 8.3 και 8.4 παρουσιάζεται το ποσοστό αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης $Q_{Nt}/Q_{N\infty}$ ως προς το χρόνο και ως προς την τετραγωνική ρίζα του χρόνου (ανηγμένης ως προς το πάχος) από πολυστρωματικές δομές των οποίων οι συγκεντρώσεις του εσωτερικού στρώματος B ήταν 0.07 και 0.15 g/g μήτρας αντίστοιχα (ABA-7 και ABA-15). Επιπλέον, για λόγους σύγκρισης, παρατίθενται και οι καμπύλες αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης από μήτρα PDMS-PEG10 χωρίς εξωτερικά στρώματα (B-7 και B-15).

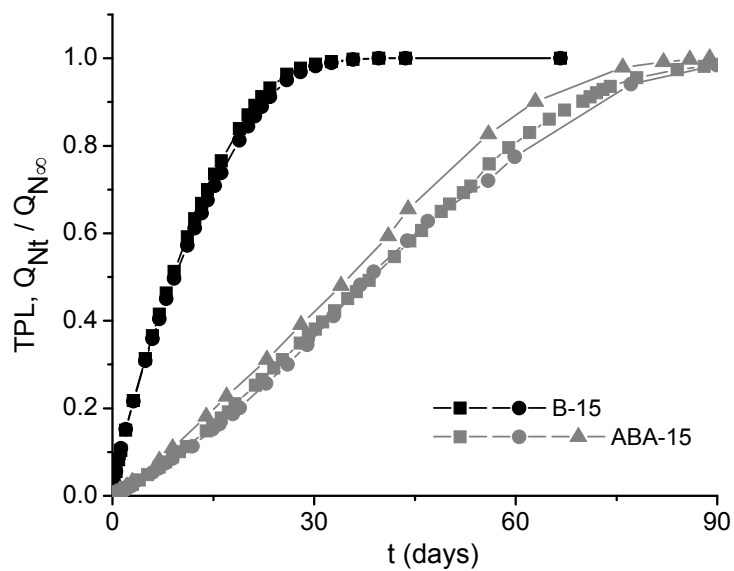


(α)

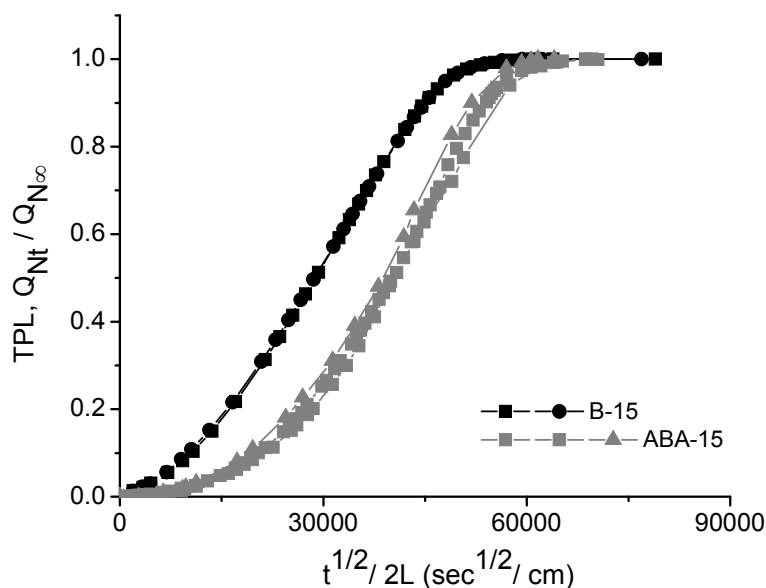


(β)

Σχήμα 8.3. Αποδέσμευση της θεοφυλλίνης από πολυστρωματικές (ABA) και μονοστρωματικές (B) διατάξεις συναρτήσει του (α) χρόνου και (β) της τετραγωνικής ρίζας του χρόνου.



(α)

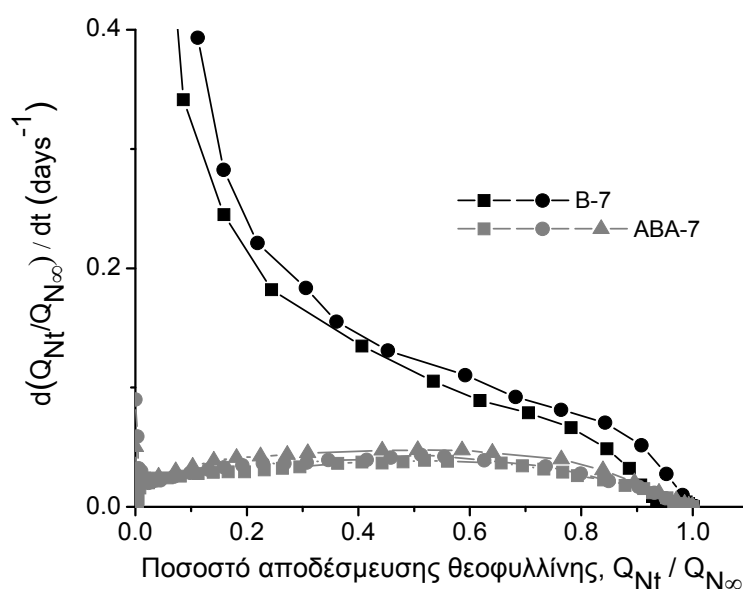


(β)

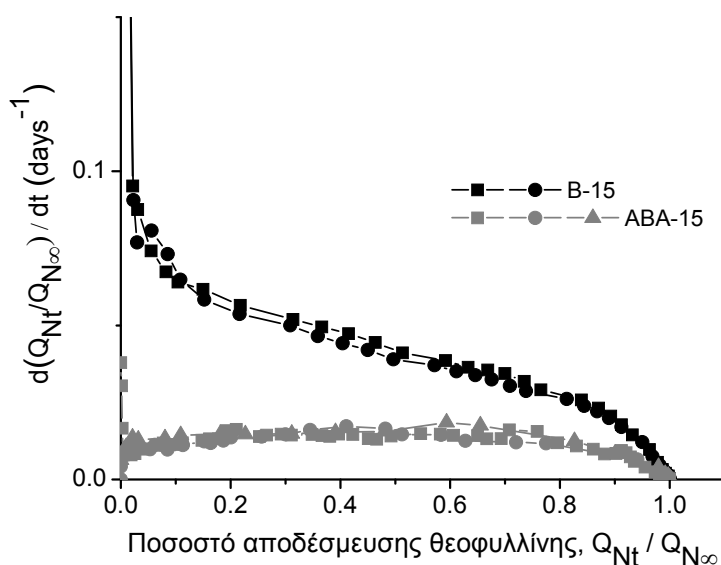
Σχήμα 8.4 Αποδέσμευση της θεοφυλλίνης από πολυστρωματικές και μονοστρωματικές διατάξεις συναρτήσει του (α) χρόνου και (β) της τετραγωνικής ρίζας του χρόνου.

Από τα Σχήματα 8.3β και 8.4β διαπιστώνουμε ότι, σε αντίθεση με την μονοστρωματική μήτρα, η αποδέσμευση της θεοφυλλίνης από τη δομή ABA έχει σιγμοειδή μορφή ως προς τη ρίζα του χρόνου, με αποτέλεσμα να παρουσιάζει εκτεταμένο γραμμικό τμήμα ως προς το χρόνο (Σχήμα 8.3α και 8.4α), μέχρι ποσοστού 80 – 90% της αρχικής ποσότητας. Επομένως επιτυγχάνεται σημαντική σταθεροποίηση του ρυθμού της αποδέσμευσης σε σχέση με την αντίστοιχη μονοστρωματική μήτρα. Συγκριτικά με τις μονοστρωματικές δομές, οι πολυστρωματικές δομές οδηγούν σε μια παρατεταμένη αποδέσμευση της θεοφυλλίνης (Σχήμα 8.3α και 8.4α). Το 90% περίπου της αρχικής ποσότητας της θεοφυλλίνης (στη χαμηλότερη συγκέντρωση) αποδεσμεύεται σε 7 μέρες από τις μονοστρωματικές, ενώ η ίδια ποσότητα αποδεσμεύεται σε 30 μέρες από τις πολυστρωματικές. Στην περίπτωση της μεγαλύτερης συγκέντρωσης θεοφυλλίνης (B-15) οι αντίστοιχοι χρόνοι από τις μονοστρωματικές είναι ~20 μέρες ενώ από τις πολυστρωματικές ~65 μέρες. Μια μικρή διασπορά που παρατηρείται μεταξύ της κινητικής αποδέσμευσης των δειγμάτων των πολυστρωματικών δομών σε σχέση με την πολύ καλή επαναληψιμότητα των μονοστρωματικών δομών, αποδίδεται στις μικρές διαφορές πάχους των δύο εξωτερικών στρωμάτων, A.

Η σταθεροποίηση του ρυθμού της αποδέσμευσης φαίνεται καλύτερα με την έκφραση των δεδομένων των Σχημάτων 8.3α και 8.4α ως προς το ποσοστό αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης από τις μονοστρωματικές μήτρες PDMS-PEG10 και από τις αντίστοιχες πολυστρωματικές και για τις δύο συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης (Σχήμα 8.5 και Σχήμα 8.6).



Σχήμα 8.5 Ρυθμός αποδέσμευσης θεοφυλλίνης συγκέντρωσης 0.07 g/g από μονοστρωματική μήτρα PDMS-PEG10 και από την αντίστοιχη πολυστρωματική.



Σχήμα 8.6 Ρυθμός αποδέσμευσης θεοφυλλίνης συγκέντρωσης 0.15 g/g από μονοστρωματική μήτρα PDMS-PEG10 και από την αντίστοιχη πολυστρωματική.

Από τα Σχήματα 8.5 και 8.6 διαπιστώνουμε πως και στις δύο συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης, η χρήση πολυστρωματικών δομών οδηγεί στα παρακάτω αποτελέσματα:

- (α) Ο ρυθμός αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης μειώνεται δραστικά σε σχέση με τους αντίστοιχους ρυθμούς αποδέσμευσης από μονοστρωματικές δομές
- (β) Επετεύχθη σταθεροποίηση του διαρκώς μειούμενου ρυθμού για ένα μεγάλο ποσοστό αποδέσμευση αυτής (για 80-90% της συνολικής ποσότητας θεοφυλλίνης)
- (γ) Εξαλείφθηκε σε μεγάλο βαθμό το φαινόμενο της αρχικής ραγδαίας έκλυσης, που είναι αρκετά έντονο στις μονοστρωματικές δομές.

8.2 ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΒΑΣΕΙ ΘΕΩΡΗΤΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ

8.2.1 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

Το μοντέλο που περιγράφεται συνοπτικά παρακάτω προσομοιώνει την λειτουργία πολυστρωματικών συμμετρικών δομών τύπου ABA στις οποίες η αποδέσμευση ελέγχεται από διάχυση και αναπτύχθηκε στο εργαστήριο του Δημόκριτου^{9,10}. Συγκεκριμένα μπορεί να περιγράψει μεταξύ άλλων, συστήματα όπου (α) τα στρώματα Α και Β διαφέρουν ως προς τη διαπερατότητα και τη συγκέντρωση της ουσίας (β) η εισχώρηση του διαλύτη (νερού) μπορεί να γίνεται ταυτόχρονα ή ταχέως σε σχέση με την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας και (γ) η δραστική ουσία μπορεί να είναι είτε διαλυμένη είτε διεσπαρμένη στη μήτρα.

Για συμμετρικά πολυστρωματικά συστήματα όπως αυτά που περιγράφονται στο Σχήμα 8.2 η ροή του διαλύτη (συνήθως νερό, ένδειξη W) και η έκλυση της δραστικής ουσίας (ένδειξη N) στην πολυμερική μήτρα περιγράφονται από τις εξισώσεις^{9,10}:

$$\frac{\partial C_{w_i}}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} (D_{w_i} S_{w_i} \frac{\partial a_w}{\partial x}) \quad (8.1)$$

$$\frac{\partial C_{N_i}}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} (D_{N_i} S_{N_i} \frac{\partial a_N}{\partial x}) \quad (8.2)$$

όπου $C_i(x,t)$ υποδηλώνει τη συγκέντρωση του νερού ή της δραστικής ουσίας στο στρώμα i ($i=A$ or B) και $0 \leq a(x,t) \leq 1$ είναι η ενεργότητα του νερού ή της δραστικής ουσίας στην πολυμερική μήτρα. Οι όροι S_i και D_i αφορούν στο θερμοδυναμικό συντελεστή διαλυτότητας και συντελεστή διαχύσεως αντίστοιχα. Κάθε στρώμα ($i=A$ or B) σε $t=0$ έχει συγκέντρωση δραστικής ουσίας C_{Ni0} , ομοιόμορφα κατανεμημένη σε αυτό. Τα εξωτερικά στρώματα (A) μπορεί να αποτελούνται από το ίδιο ή διαφορετικό πολυμερικό υλικό σε σχέση με το εσωτερικό στρώμα (B) και επομένως να χαρακτηρίζονται από τους ίδιους ή διαφορετικούς συντελεστές μεταφοράς (S_i, D_i) για το διαλύτη και τη δραστική ουσία. Η έκφραση της Εξίσωσης της διαχύσεως (8.2) συναρτήσει του χημικού δυναμικού (αντί της συγκέντρωσης) επιτρέπει την αναπαράσταση των θερμοδυναμικών και κινητικών αλληλεπιδράσεων των δύο μέσων διάχυσης μέσω λειτουργικών εξαρτήσεων των αντίστοιχων συντελεστών διαχύσεως και διαλυτότητας από τη συγκέντρωση του διαλύτη ή/και της διαλυμένης ουσίας.

Συγκεκριμένα ο συντελεστής διαλυτότητας του νερού δίνεται από τη σχέση:

$$S_{wi} = \frac{C_{wi}}{a_w} \quad (8.3)$$

όπου η ενεργότητα του νερού, a_w ισοδυναμεί με την αντίστοιχη υγρασία, η οποία βρίσκεται σε ισορροπία με τη συγκέντρωση C_{wi} . Η ισόθερμη ροφήσεως του συστήματος πολυμερές – νερό, $C_{wi} = F(a_w)$, καθορίζει το βαθμό ενυδάτωσης σε κάθε στρώμα για κάθε ενεργότητα a_w . Η συγκέντρωση του νερού στην πλήρως διογκωμένη κατάσταση του στρώματος (όπου $a_w = 1$) θα συμβολίζεται ως C_{wi}^o .

Τόσο ο συντελεστής διαλυτότητας (S_{Ni}) όσο και ο συντελεστής διαχύσεως (D_{Ni}) της δραστικής ουσίας εξαρτώνται από την εισρόφηση του νερού από το πολυμερές. Ο συντελεστής διαλυτότητας της δραστικής ουσίας στο ενυδατωμένο πολυμερές ορίζεται ως $S_{Ni} = C_{NSi} / a_N$ όπου C_{NSi} είναι η συγκέντρωση της διαλυμένης φάσης της δραστικής ουσίας στο πολυμερές. Η ενεργότητα ορίζεται ως $a_N = c_{NS} / c_{NS}^o$ όπου c_{NS} είναι η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας στο εξωτερικό διάλυμα, η οποία μπορεί να είναι σε ισορροπία με τη C_{NSi} και τέλος c_{NS}^o είναι η διαλυτότητα της δραστικής ουσίας στο νερό. Έτσι τελικά προκύπτει:

$$S_{Ni} = C_{NSi} / a_N = k_{Si} C_{Wi} \overline{V_W} c_{NS}^o \quad (8.4)$$

όπου $\overline{V_W}$ είναι ο γραμμομοριακός όγκος ου νερού και k_{Si} είναι μια σταθερά που εξαρτάται από τις σχετικές αλληλεπιδράσεις διαλύτη-δραστικής ουσίας. Η Εξίσωση (8.4) δείχνει πως ο συντελεστής διαλυτότητας της δραστικής ουσίας στο πολυμερές, S_{Ni} , αποτελεί συνάρτηση της συγκέντρωσης του νερού C_{Wi} . Το όριο διαλυτότητας της δραστικής ουσίας στην πλήρως ενυδατωμένη πολυμερική μήτρα ($a_W = 1$, $C_W = C_{Wi}^o$) ορίζεται ως C_{NSi}^o . Η τιμή της C_{NSi}^o σε σχέση με την αρχική συγκέντρωση της ενσωματωμένης δραστικής ουσίας C_{N0i} στο στρώμα i καθορίζει αν το στρώμα είναι εξαρχής (α) ακόρεστο ή κορεσμένο ($C_{N0i} \leq C_{NSi}^o$) όπου η όλη η δραστική ουσία είναι διαλυμένη στη μήτρα ή (β) υπέρκορο ($C_{N0i} > C_{NSi}^o$) όπου μέρος της δραστικής ουσίας ($C_{N0i} - C_{NSi}^o$) είναι διεσπαρμένη.

Ο συντελεστής διαχύσεως της διαλυμένης δραστικής ουσίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη διόγκωση της πολυμερικής μήτρας από το διαλύτη. Ειδικότερα, ο συντελεστής διαχύσεως της δραστικής ουσίας D_{Ni} σε κάθε στρώμα δίνεται από τη σχέση^{11,12,13}

$$D_{Ni} = D_{NS} \exp\left(-\frac{B_{N1i}}{B_{N2i} + C_{Wi}}\right) \quad (8.5)$$

όπου D_{NS} είναι η ο συντελεστής διαχύσεως της δραστικής ουσίας στο νερό και B_{N1i} , B_{N2i} είναι σταθερές (θετικές, ενώ η παράμετρος B_{N2i} μπορεί να είναι και μηδενική). Η τιμή του D_{Ni} στην πλήρως διογκωμένη πολυμερική μήτρα ($C_W = C_{Wi}^o$) ορίζεται ως D_{NEi} .

Η επίλυση του μαθηματικού μοντέλου περιγράφεται αναλυτικά σε παλαιότερες εργασίες του εργαστηρίου¹¹. Το μοντέλο, μπορεί να παραμετροποιηθεί χρησιμοποιώντας δεδομένα ροφήσεως και διαχύσεως του συστήματος πολυμερούς-διαλύτη-δραστικής ουσίας που προέρχονται από τη βιβλιογραφία ή από ανεξάρτητες πειραματικές μετρήσεις. Με αυτό τον τρόπο εφαρμόστηκε με επιτυχία στα πειραματικά δεδομένα που προήλθαν από τα τριστρωματικά συστήματα που περιείχαν εσωτερικά στρώματα κυτταρίνη με ενσωματωμένο χλωριούχο νάτριο και εξωτερικά στρώματα κυτταρίνης ή οξικής κυτταρίνης χωρίς κάποια δραστική ουσία¹⁴. Η ενσωμάτωση του χλωριούχου νατρίου στα στρώματα κυτταρίνης έγινε με

εξισορρόπηση αυτών στα αντίστοιχα διαλύματα χλωριούχου νατρίου, και τα πειράματα αποδέσμευσης μελετήθηκαν από πλήρως διογκωμένες μήτρες. Το σύστημα που μελετήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής αφορά συγκεντρώσεις φαρμάκων πάνω από τον κορεσμό και είναι πιο σύνθετο καθώς τα πειράματα αποδέσμευσης από τις ξηρές μήτρες συνοδεύονται από ταυτόχρονη εισρόφηση νερού.

8.3 ΘΕΩΡΗΤΙΚΕΣ ΠΡΟΒΛΕΨΕΙΣ

8.3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε αυτή την παράγραφο παρουσιάζουμε την προσομοίωση του πειραματικού συστήματος της παραγράφου 8.1 με το μοντέλο που περιγράφεται παραπάνω. Το μοντέλο αυτό εφαρμόζεται αυστηρά σε πολυμερή που διογκώνονται ομοιογενώς, όπου η διασπορά της δραστικής ουσίας (φαρμάκου) μπορεί να θεωρηθεί μακροσκοπικά ως ομοιόμορφη. Οι σύνθετες μήτρες PDMS-PEG10 με ενσωματωμένη θεοφυλλίνη που μελετώνται εδώ μπορεί να αποκλίνουν από τις προαναφερθείσες συνθήκες. Ωστόσο, η αποδέσμευση της θεοφυλλίνης από τις μονοστρωματικές δομές εμφανίζει γραμμική συμπεριφορά ως προς την τετραγωνική ρίζα του χρόνου (Σχήμα 8.1β), υποδηλώνοντας πως η σύνθετη μήτρα PDMS-PEG10 μπορεί να θεωρηθεί μακροσκοπικά ως μια μήτρα με ομοιόμορφη διαπερατότητα στη θεοφυλλίνη. Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε είναι η εξής:

- Οι απαραίτητες παράμετροι εισαγωγής για να προσομοιώσουμε τη συμπεριφορά ενός μονοστρωματικού συστήματος, εκτός από τις βασικές οριακές συνθήκες στα πειράματα αποδέσμευσης, είναι οι ιδιότητες ροφήσεως και διαχύσεως του νερού και της δραστικής ουσίας (θεοφυλλίνη) στην πολυμερική μήτρα και η αλληλεπίδραση αυτών (εξ. 8.1–8.5). Οι περισσότερες πληροφορίες για αυτές τις παραμέτρους προέκυψαν από τα πειράματα αποδέσμευσης από μονοστρωματικές μήτρες.
- Μετά την επιτυχή προσομοίωση των βασικών χαρακτηριστικών της αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης και της ταυτόχρονης κινητικής εισρόφησης νερού από τις μονοστρωματικές δομές, χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες παράμετροι

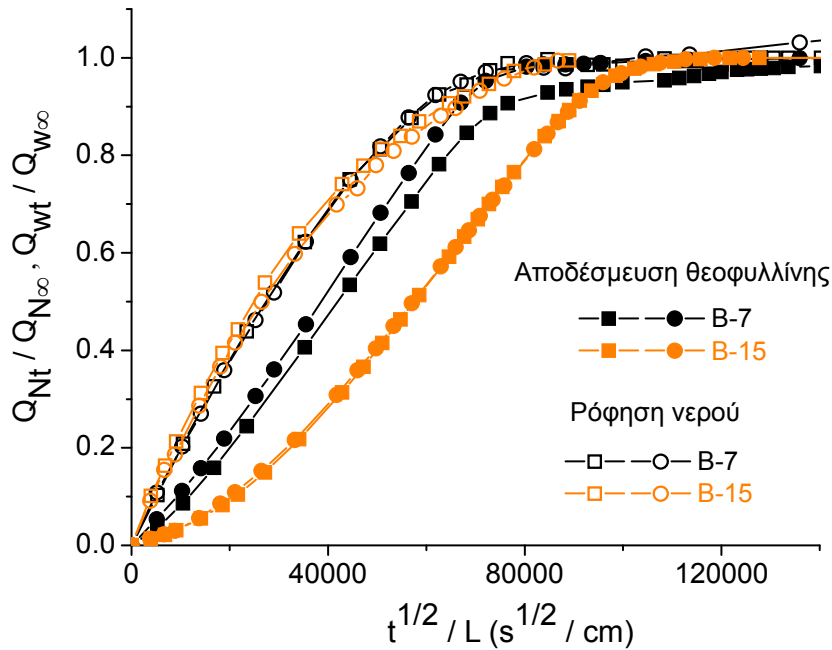
για να προσομοιάσουμε τη συμπεριφορά αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης από τις πολυστρωματικές δομές.

- Η επιτυχής συμφωνία μεταξύ των θεωρητικών υπολογισμών και των πειραματικών δεδομένων μας επέτρεψε να πραγματοποιήσουμε μια παραμετρική μελέτη για να προσδιορίσουμε το εύρος των γεωμετρικών και άλλων σχεδιαστικών παραμέτρων που απαιτούνται έτσι ώστε να διατηρείται η παραπάνω παρατηρούμενη βέλτιστη συμπεριφορά.

8.3.2 ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΓΙΑ ΜΟΝΟΣΤΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ (ΣΤΡΩΜΑ Β) ΚΑΙ ΘΕΩΡΗΤΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ

Επειδή όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη παράγραφο οι περισσότερες πληροφορίες για τις παραμέτρους εισαγωγής προέκυψαν από τα πειράματα αποδέσμευσης και ρόφησης νερού από μονοστρωματικές μήτρες, στο Σχήμα 8.6 φαίνονται η κινητική αποδέσμευσης και η παράλληλη κινητική ροφήσεως νερού για τις δύο συγκεντρώσεις της θεοφυλλίνης (αυτά τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν στην παράγραφο 8.1). Σε όλα τα Σχήματα που παρουσιάστηκαν σε προηγούμενα κεφάλαια το L αναφέρεται στο συνολικό πάχος της μεμβράνης. Σε αυτό το κεφάλαιο με το σύμβολο L ορίζεται το μισό πάχος της μεμβράνης και στα σχήματα η τετραγωνική ρίζα του χρόνου είναι ανηγμένη με αυτό, ώστε να υπάρχει συμφωνία με τους θεωρητικούς υπολογισμούς (Σχήμα 8.7). Τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά για τις μονοστρωματικές και πολυστρωματικές μήτρες που χρησιμοποιήθηκαν έχουν αναφερθεί στον Πίνακα 8.1.

Από τις κλίσεις των κινητικών αποδέσμευσης συναρτήσεων του $t^{1/2}/L$ του Σχήματος 8.7 σε συνδυασμό με τις τιμές του Πίνακα 8.1 και για τιμές $C_{N0} = 0.07$ και 0.15 g/g και $C_{NS}^o = 0.011$ g/g χρησιμοποιήσαμε τη σχέση του Higuchi 1.25 για να υπολογίσουμε το συντελεστή διαχύσεως της θεοφυλλίνης στη σύνθετη μήτρα. Η τιμή του φαινόμενου συντελεστή διαχύσεως που προέκυψε είναι $D_{NEB} = (6.8 \pm 1.9) \times 10^{-10}$ cm²/s. Επιπλέον, από τις κλίσεις των κινητικών ροφήσεως του νερού συναρτήσεων του $t^{1/2}/L$ υπολογίστηκε και ο συντελεστής διαχύσεως του νερού $D_{WB} = (2.9 \pm 0.5) \times 10^{-10}$ cm²/s.



Σχήμα 8.7 Πειραματικά δεδομένα κινητικής αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης (κλειστά σημεία) και παράλληλης ρόφησης νερού (ανοιχτά σημεία) από μονοστρωματικές μήτρες PDMS-PEG10. Τα μαύρα σημεία αφορούν στη συγκέντρωση 0.07 g/g (μήτρες B7) και τα πορτοκαλί στη 0.15 g/g (μήτρες B15). Όλα τα πειράματα διεξήχθησαν στους 25°C. Όπως αναφέρεται στο κείμενο το σύμβολο L αναφέρεται εδώ στο μισό πάχος της μεμβράνης.

Οι απαραίτητες παράμετροι εισαγωγής για τη ρόφηση του νερού από την πολυμερική μήτρα στο στρώμα B προσδιορίζονται από την ισόθερμη ροφήσεως $C_{WB} = F(a_w)$ και την συγκέντρωση του νερού στην πλήρως διογκωμένη μήτρα στην ισορροπία, C_{WB}^o ($a_w = 1$). Η ποσότητα του εισροφούμενου νερού προσδιορίστηκε στο τέλος των πειραμάτων αποδέσμευσης. Η τιμή αυτής είναι $Q_{w\infty} = 1.02 \pm 0.15$ g H₂O/g μήτρας και η αντίστοιχη παράμετρος εισαγωγής $C_{WB}^o = 1$ που χρησιμοποιήθηκε στους υπολογισμούς είναι 1g/g. Το ακόλουθο πολώνυμο $C_{WB} = F(a_w)$ επιλέχθηκε για να αναπαραστήσει την ανοδική καμπυλότητα της ισόθερμης ροφήσεως του νερού στις πολυσιλοξάνες, και στις πολυσιλοξάνες με υδρόφιλα πρόσθετα^{15,16}:

$$C_{WB} / C_{WB}^o = K_{W1B} a_w + K_{W2B} a_w^2 \quad (8.6)$$

με $K_{W1B} = 0.4$ και $K_{W2B} = 0.6$

Οι παράμετροι που απαιτούνται για την μεταφορά της δραστικής ουσίας στη μήτρα B είναι:

1. Το όριο διαλυτότητας της δραστικής ουσίας στην πλήρως διογκωμένη μήτρα, C_{NSB}^o (0.011 g/g) που σε συνδυασμό με την αρχική συγκέντρωση της δραστικής ουσίας C_{NOB} (0.07 και 0.15 g/g αντίστοιχα) καθορίζουν το βαθμό κορεσμού της μήτρας. Όπως έχει αναφερθεί και οι δύο κατηγορίες της μήτρας B είναι υπέρκορες ($C_{NSB}^o / C_{NOB} = 0.157$ και 0.073 για τις δύο συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης)
2. Η εξάρτηση του συντελεστή διαχύσεως της δραστικής ουσίας D_N από τη C_W : οι τιμές $B_{N1B} = 1.2$ g/g και $B_{N2B} = 0.45$ g/g χρησιμοποιήθηκαν στην Εξίσωση (8.5). Αυτές οι τιμές προβλέπουν μια τιμή στο συντελεστή διαχύσεως της θεοφυλλίνης στην πλήρως διογκωμένη μήτρα (με συγκέντρωση νερού $C_{WB}^o = 1$ g/g) κατά περίπου 6 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με την περίπτωση που η συγκέντρωση αυτή είναι σχεδόν μηδενική ($C_W \rightarrow 0$) και βασίστηκαν στους φαινόμενους συντελεστές διαχύσεως της θεοφυλλίνης στις σύνθετες μήτρες PDMS-PEG10 που προέκυψαν από τις κινητικές του Σχήματος 8.7 (δηλαδή $C_{WB}^o = 1$ g/g) και η αντίστοιχη τιμή για μήτρα PDMS είναι $C_{WB}^o \rightarrow 0$ ¹⁷. Η μεταβολή αυτή είναι μικρότερη σε σχέση με αυτή που αφορά μη δικτυωμένα υδρόφιλα πολυμερή που διογκώνονται ισχυρά στο νερό.

Τέλος, οι παρόμοιοι ρυθμοί της κινητικής αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας και της κινητικής ρόφησης νερού προσδιορίζονται κυρίως από το λόγο D_{NEB} / D_{WB} . Ο λόγος αυτός προέκυψε με βάση τις τιμές των συντελεστών διαχύσεως της θεοφυλλίνης και του νερού που υπολογίστηκαν από το Σχήμα 8.6 ($D_{NEB} = 6.8 \times 10^{-10} \text{ cm}^2 / \text{s}$ και $D_{WB} = 2.9 \times 10^{-10} \text{ cm}^2 / \text{s}$ αντίστοιχα) και είναι ίσος με $D_{NEB}(C_{WB}^o = 1 \text{ g/g}) / D_{WB} = 2.3$.

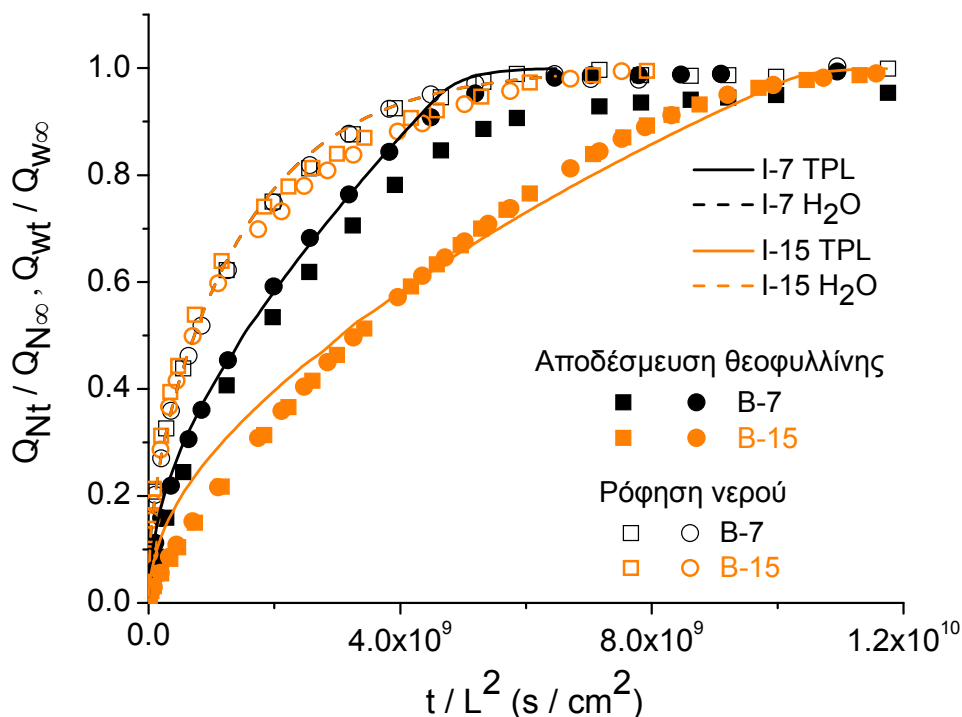
Με τις παραπάνω παραμέτρους, υπολογίστηκαν θεωρητικές καμπύλες κινητικής αποδέσμευσης και ταυτόχρονης κινητικής ρόφησης νερού που αναφέρονται στα αντίστοιχα πειραματικά δεδομένα για τις μονοστρωματικές δομές με αρχικές συγκεντρώσεις $C_{NOB} = 0.07$ g/g και 0.15 g/g. Οι θεωρητικές αυτές δοκιμές θα

ονομάζονται Δοκιμή I-7 και Δοκιμή I-15 αντίστοιχα για τις δύο συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης. Όλες οι παράμετροι συνοψίζονται στον Πίνακα 8.2:

Πίνακας 8.2 Παράμετροι εισαγωγής για τις θεωρητικές δοκιμές I-7 και I-15

	<i>Συμβολισμός</i>	<i>Δοκιμή I-7</i>	<i>Δοκιμή I-15</i>
Αρχική περιεκτικότητα θεοφυλλίνης (g/g)	C_{N0B}	0.07	0.15
Διαλυτότητα θεοφυλλίνης στη μήτρα (g/g)	C_{NSB}^o	0.011	
Περιεκτικότητα νερού της διογκωμένης μήτρας (g/g)	C_{WB}^o	1.0	
Παράμετροι της ισόθερμης ροφήσεως του συστήματος πολυμερές – νερό (Εξ. 8.6)	K_{W1B} , K_{W2B}	0.4 , 0.6	
Παράμετροι της εξάρτησης του D_{NB} από τη C_W (Εξ. 8.5) (g/g)	B_{N1B} , B_{N2B}	1.20 , 0.45	
Λόγος συντελεστών διαχύσεως	D_{NEB} / D_{WB}	2.3	

Η κλίμακα του χρόνου των θεωρητικών υπολογισμών είναι στην αδιάστατη μορφή $D_{WB}t / L^2$ ενώ των πειραματικών δεδομένων σε κλίμακα t / L^2 . Για να συγκριθούν οι θεωρητικές προβλέψεις με τις πειραματικές κινητικές αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης σε κλίμακα t / L^2 , πραγματοποιούνται δοκιμές με διάφορες τιμές του D_{WB} της θεωρητικής κλίμακας. Η καλύτερη ταύτιση θεωρητικών προβλέψεων και πειραματικών αποτελεσμάτων είναι αυτή του Σχήματος 8.8 και επιτεύχθηκε με την τιμή $D_{WB} = 3.9 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 8.8, οι θεωρητικές καμπύλες αναπαριστούν πολύ ικανοποιητικά (1) τη σχετική θέση των καμπυλών ροφήσεως νερού σε σχέση με αυτές της αποδέσμευσης θεοφυλλίνης (2) το μικρότερο ρυθμό αποδέσμευσης από τη μήτρα B-15 σε σχέση με τη B-7 και (3) το σχήμα της καμπύλης αποδέσμευσης σε μεγάλο βαθμό για το μικρότερο ποσοστό ενσωμάτωσης θεοφυλλίνης και σε μικρότερο για το μεγαλύτερο ποσοστό. Επιπλέον ο συντελεστής διαχύσεως του νερού $D_{WB} = 3.9 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$ που χρησιμοποιήθηκε για την ταύτιση των θεωρητικών και πειραματικών καμπυλών είναι σε καλή συμφωνία με την τιμή που είχε υπολογιστεί από τα πειραματικά δεδομένα για τον συντελεστή διαχύσεως του νερού ($D_{WB} = 2.9 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$).

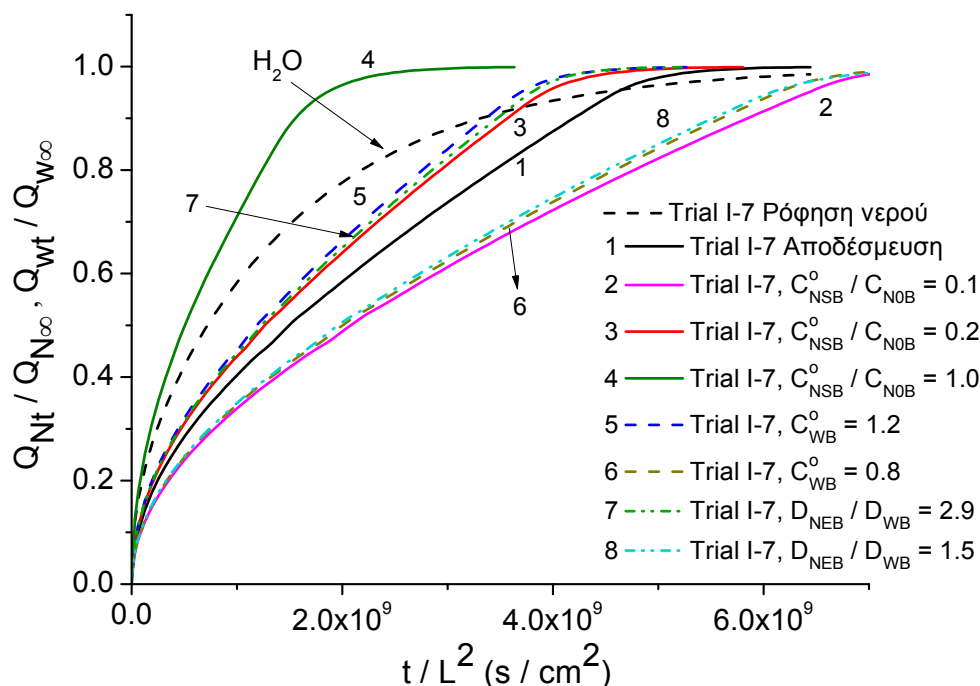


Σχήμα 8.8 Πειραματικά δεδομένα κινητικής αποδέσμευσης θεοφυλλίνης (κλειστά σημεία) και παράλληλη κινητική ρόφησης νερού (ανοιχτά σημεία) για τις μονοστρωματικές μήτρες (στρώμα Β) με συγκέντρωση θεοφυλλίνης 0.07 και 0.15 g/g. Οι συνεχείς γραμμές αφορούν στις θεωρητικές προβλέψεις (δοκιμές I-7 και I-15). Οι παράμετροι εισαγωγής προέρχονται από τον Πίνακα 8.2.

Επιπροσθέτως, πραγματοποιήθηκε παραμετρική μελέτη για την επίδραση διαφόρων παραμέτρων του συστήματος στην κινητική αποδέσμευσης.

Ο ρυθμός αποδέσμευσης από υπέρκορα συστήματα τύπου μήτρας μπορεί να ελεγχθεί αλλάζοντας είτε το λόγο των συντελεστών διαχύσεως D_{NEB} / D_{WB} είτε το βαθμό κορεσμού της μήτρας, ένδειξη που προκύπτει από το λόγο C_{NSB}^o / C_{NOB} (Σχέση Higuchi 1.25). Οι δύο ποσότητες (συντελεστής διαχύσεως δραστικής ουσίας και όριο διαλυτότητας) είναι εξαρτήσεις της C_{WB}^o (Σχέσεις 8.4 και 8.5).

Για τους θεωρητικούς υπολογισμούς του Σχήματος 8.9, διατηρήθηκαν σταθερές όλες οι παράμετροι εισαγωγής της Δοκιμής I-7 εκτός από μια σε κάθε Δοκιμή:



Σχήμα 8.9 Θεωρητικές προβλέψεις βασισμένες στις παραμέτρους του Πίνακα 8.2 (Δοκιμή I-7), εκτός από την τιμή μιας παραμέτρου κάθε φορά (C_{NSB}^o / C_{N0B} , C_{WB}^o (σε g/g) ή D_{NEB} / D_{WB}) που αναγράφεται στο σχήμα. Στο ίδιο σχήμα παρατίθενται και η θεωρητική πρόβλεψη της δοκιμής I-7 για την αποδέσμευση της θεοφυλλίνης και την κινητική ρόφησης νερού.

Η επίδραση του λόγου C_{NSB}^o / C_{N0B} φαίνεται από τις καμπύλες 2 – 4, η επίδραση της C_{WB}^o από τις καμπύλες 5 – 6 και η επίδραση των D_{NEB} / D_{WB} από τις καμπύλες 7 – 8. Σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της δοκιμής I-7, παρατηρείται σημαντική αύξηση στο ρυθμό της αποδέσμευσης με την αύξηση του λόγου C_{NSB}^o / C_{N0B} κατά 30 % (καμπύλη 3, στο Σχήμα 8.9). Η αύξηση αυτή μπορεί να οφείλεται είτε στην αύξηση του ορίου διαλυτότητας C_{NSB}^o είτε στην αντίστοιχη μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου, C_{N0B}).

Παρόμοια επίδραση προκαλείται από την αύξηση του λόγου D_{NEB} / D_{WB} κατά 30% (καμπύλη 7) ή από την αύξηση της C_{WB}^o κατά 20% (καμπύλη 5). Προκύπτει δηλαδή πως η ροφητική ικανότητα της μήτρας στο νερό επιδρά σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τις δύο άλλες παραμέτρους, στην αποδέσμευση του φαρμάκου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι βάσει των εξισώσεων του μοντέλου, η τιμή της

συγκέντρωσης του νερού στην ισορροπία, C_{WB}^o έχει επίδραση τόσο στο συντελεστή διαχύσεως της δραστικής ουσίας (Εξ. 8.5) αλλά και στη διαλυτότητα της δραστικής ουσίας C_{NS}^o (Εξ. 8.4).

8.3.3 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΤΡΙΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΜΗΤΡΑΣ ABA

Όπως δείχθηκε στην προηγούμενη παράγραφο, οι παράμετροι εισαγωγής που χρησιμοποιήθηκαν στη δοκιμή I-7 καταλήγουν σε θεωρητικές προβλέψεις που βρίσκονται σε πολύ καλή συμφωνία με τα πειραματικά δεδομένα των μονοστρωματικών μητρών (στρώμα B) και για τις δύο συγκεντρώσεις θεοφυλλίνης που μελετήθηκαν. Το αντικείμενο αυτής της παραγράφου είναι να ερευνήσουμε σε τι βαθμό οι προαναφερθείσες παράμετροι εισαγωγής, που χαρακτηρίζουν τις βασικές ιδιότητες μεταφοράς του μονοστρωματικού συστήματος μήτρα PDMS-PEG10 – θεοφυλλίνη – νερό, μπορούν να προσομοιάσουν τα πειραματικά αποτελέσματα του τριστρωματικού συστήματος ABA. Πραγματοποιήθηκαν αντίστοιχες θεωρητικές δοκιμές για τις τριστρωματικές μήτρες (οι οποίες θα ονομάζονται II-7 και II-15) με:

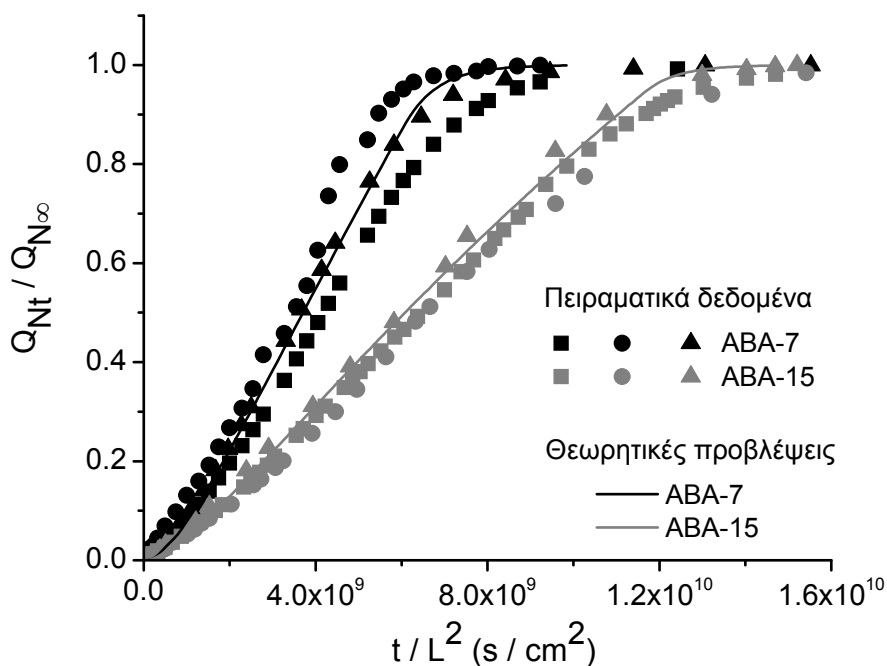
(α) γεωμετρικά χαρακτηριστικά L_A / L ίσο με 1/2.4 (για τη δοκιμή II-7) και 1/2.9 (για τη δοκιμή II-15), με βάση τις πειραματικές τιμές του Πίνακα 8.1,

(β) τις παραμέτρους μεταφοράς για τα στρώματα A και B αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στην δοκιμή I-7 (Πίνακας 8.2). Θεωρούμε πως οι συντελεστές μεταφοράς των εξωτερικών στρωμάτων A είναι ίδιοι με αυτούς του εσωτερικού στρώματος B δεδομένου ότι αποτελούνται από το ίδιο υλικό. Διατηρούνται δηλαδή οι ίδιες παραμέτροι εισαγωγής των μονοστρωματικών μητρών (Πίνακας 8.2) και χρησιμοποιούνται για την θεωρητική αναπαραγωγή των πολυστρωματικών.

(γ) Η μόνη παράμετρος που διαφοροποιείται είναι η συγκέντρωση του νερού που ροφάται από τα εξωτερικά στρώματα, C_{WA}^o , η οποία τίθεται ίση με την πειραματική τιμή που προέκυψε για μήτρες PDMS-PEG10 χωρίς ενσωματωμένη δραστική ουσία, όπως προσδιορίστηκε στο κεφάλαιο 5 ($C_{WA}^o=0.65$ g/g, παράγραφος 5.6). Η διαφοροποίηση μεταξύ των παραμέτρων C_{WA}^o και C_{WB}^o (α) κρίθηκε απαραίτητη διότι έχει αποδειχθεί πως τα αποτελέσματα είναι πολύ ευαίσθητα στην ποσότητα του νερού που ροφάται από τα εξωτερικά στρώματα^{10,14} και (β) δικαιολογείται από το γεγονός

ότι το εσωτερικό στρώμα Β δικτυώθηκε παρουσία της θεοφυλλίνης ενώ τα εξωτερικά που δεν περιέχουν θεοφυλλίνη, δικτυώθηκαν μόνο παρουσία της PEG. Ο διαφορετικός τρόπος παρασκευής των στρωμάτων Α με το στρώμα Β μπορεί να είναι πιθανόν ο λόγος που παρατηρούνται διαφορές στη ποσότητα του νερού που ροφήθηκε στο τέλος των πειραμάτων αποδέσμευσης της μονοστρωματικής μήτρας PDMS-PEG10-TPL με ενσωματωμένη θεοφυλλίνη ($C_w^o = 1.02$ g/g, Παράγραφος 8.3.2) και των καθαρών μητρών PDMS-PEG10 ($C_w^o = 0.65$ g/g, Παράγραφος 5.6).

Οι θεωρητικοί υπολογισμοί με τις παραπάνω παραμέτρους συγκρίνονται στο Σχήμα 8.10 με τα πειραματικά αποτελέσματα, σε κλίμακα t/L^2 , έχοντας θέσει ως τιμή του D_w την τιμή που προέκυψε από τις μονοστρωματικές ($D_{wB} = 3.9 \times 10^{-10}$ cm²/s, Σχήμα 7.8). Υπενθυμίζεται ότι η κλίμακα του χρόνου των θεωρητικών υπολογισμών είναι στην αδιάστατη μορφή $D_{wB}t/L^2$ ενώ των πειραματικών δεδομένων σε κλίμακα t/L^2 .

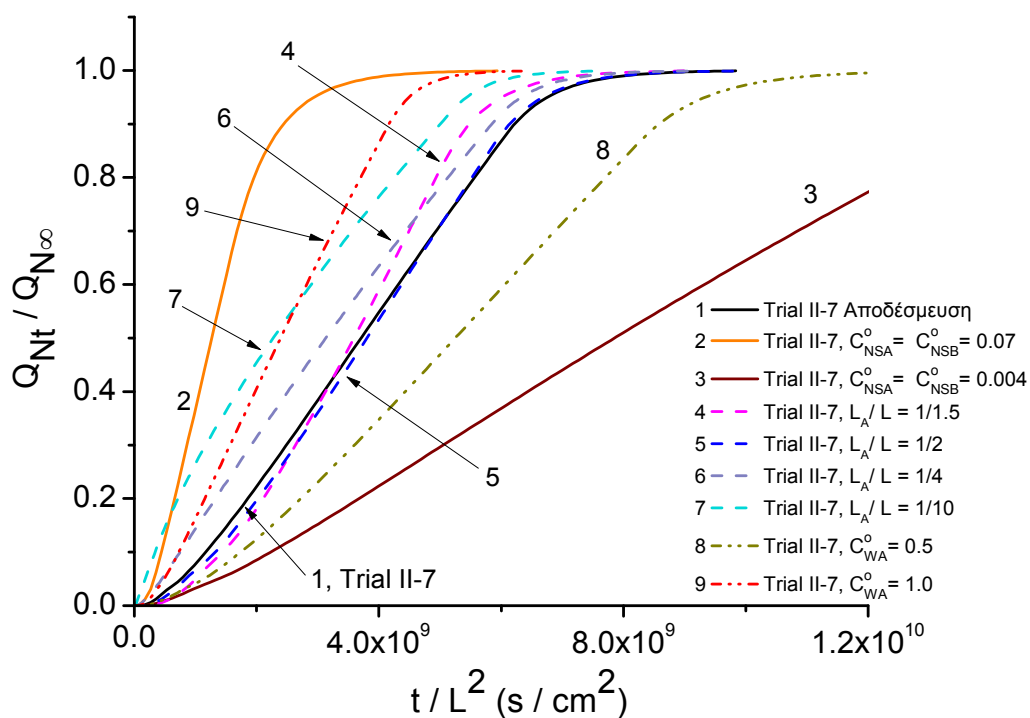


Σχήμα 8.10 Πειραματικές καμπύλες αποδέσμευσης (σημεία) και θεωρητικές προβλέψεις (γραμμές) για τις τριστρωματικές μήτρες ABA.

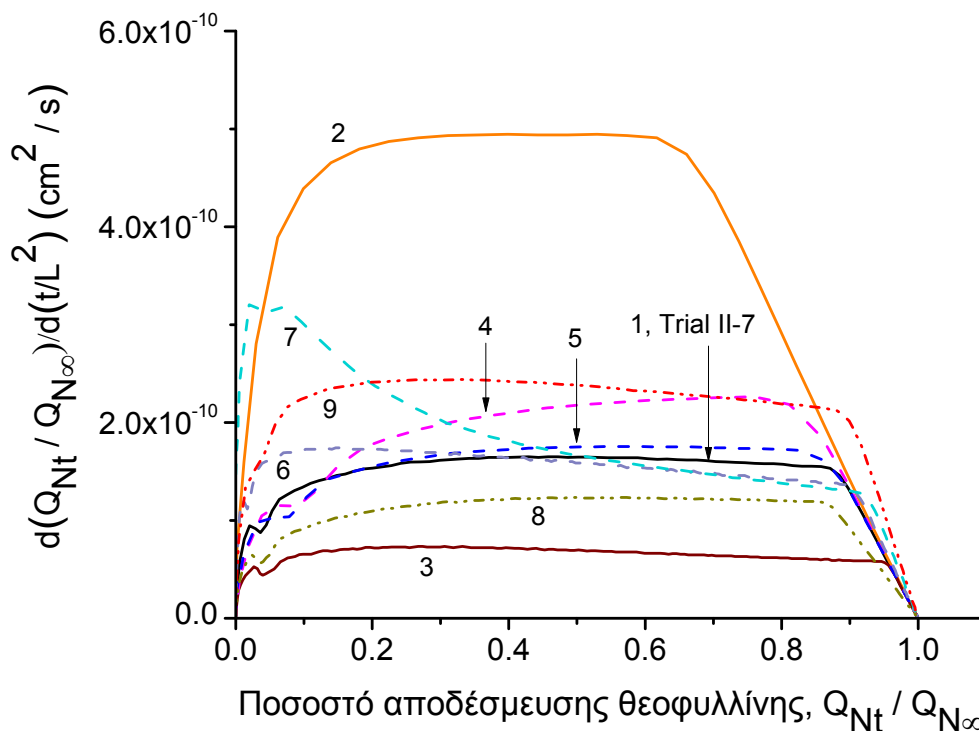
Όπως είναι φανερό από το σχήμα 8.10, οι θεωρητικές καμπύλες αναπαριστούν ικανοποιητικά τα βασικά χαρακτηριστικά των πειραματικών δεδομένων.

Συγκεκριμένα (α) το σχήμα των πειραματικών καμπυλών που περιλαμβάνει εκτεταμένο ευθύγραμμο τμήμα και (β) τους σχετικούς ρυθμούς αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης για τις δύο συγκεντρώσεις. Διαπιστώνεται δηλαδή πως με βάση τις ιδιότητες μεταφοράς του συστήματος που προκύπτουν από τα πειραματικά δεδομένα των μονοστρωματικών μητρώων, προσομοιώνεται ικανοποιητικά η κινητική αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης από τις πολυστρωματικές μήτρες.

Στην συνέχεια, έγινε περαιτέρω χρήση του μοντέλου για την μελέτη της επίδρασης ορισμένων βασικών παραμέτρων των μητρώων ABA στη σταθεροποίηση του ρυθμού αποδέσμευσης. Χαρακτηριστικά παραδείγματα στα οποία μεταβλήθηκαν ορισμένες παράμετροι του συστήματος ABA παρουσιάζονται στο Σχήμα 8.11α. Στο σχήμα 8.11β παρατίθενται τα δεδομένα του Σχήματος 8.11α σε διάγραμμα ρυθμού αποδέσμευσης, $d(Q_{Nt}/Q_{N\infty})/d(t/L^2)$ ως προς το ποσοστό αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης. Με αυτό τον τρόπο είναι εμφανής η σταθεροποίηση ή όχι του ρυθμού καθώς και για ποιο ποσοστό αποδέσμευσης ο ρυθμός παραμένει σταθερός.



(α)



(β)

Σχήμα 8.11 (α) Επίδραση της διαλυτότητας της δραστικής ουσίας (θεοφυλλίνη) στο στρώμα Β C_{NSB}^o (g/g), του λόγου των παχών L_A / L , και της συγκέντρωσης του νερού στα εξωτερικά στρώματα C_{WA}^o (g/g) στη θεωρητική πρόβλεψη της κινητικής αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης από τριστρωματικές μήτρες τύπου ABA για συγκέντρωση δραστικής ουσίας 0.07 g/g. Όλες οι θεωρητικές καμπύλες έχουν υπολογιστεί με παραμέτρους εισαγωγής όπως η δοκιμή II-7 (γραμμή 1) αλλάζοντας μια παράμετρο κάθε φορά ($C_{NSB}^o, L_A / L, C_{WA}^o$) (β) Έκφραση των δεδομένων του Σχήματος 8.11α σε διάγραμμα ρυθμού αποδέσμευσης, $d(Q_{Nt} / Q_{N\infty}) / d(t / L^2)$ ως προς το ποσοστό αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης.

Για μια συγκεκριμένη συγκέντρωση δραστικής ουσίας στο στρώμα Β της πολυστρωματικής μήτρας ABA, η παράμετρος που είναι ευκολότερο να τροποποιηθεί είναι ο λόγος των παχών μεταξύ των δύο στρωμάτων, μέγεθος που εκφράζεται με το λόγο L_A / L . Υπολογισμοί με τις παραμέτρους της δοκιμής II-7 και διαφορετικές τιμές του L_A / L , δείχνουν ότι μειώνοντας το πάχος των εξωτερικών στρωμάτων (που δεν περιέχουν δραστική ουσία) ο ρυθμός σταδιακά αποσταθεροποιείται (δοκιμές 6,7) διότι η μήτρα ABA τείνει να αποκτήσει το συνεχώς μειούμενο ρυθμό της

μονοστρωματικής (Σχήμα 8.11β). Το ίδιο φαινόμενο αποσταθεροποίησης του ρυθμού παρατηρείται και όταν ο λόγος L_A/L αυξηθεί (δοκιμές 4,5). Σύμφωνα με τους θεωρητικούς υπολογισμούς η βέλτιστη τιμή του λόγου L_A/L , για να έχουμε σταθερό ρυθμό αποδέσμευσης, κυμαίνεται από 1/2 έως 1/4.

Μια ακόμα παράμετρος που μπορεί τροποποιηθεί είναι η συγκέντρωση της PEG στη σύνθετη μήτρα PDMS-PEG, καθώς είναι γνωστό πως αυξάνοντας την ποσότητα της PEG αυξάνεται και η ποσότητα νερού που ροφάται από τη μήτρα¹⁸ (βλέπε Παράγραφο 5.6), διευκολύνοντας έτσι την αποδέσμευση σχετικώς υδρόφιλων φαρμάκων. Έτσι, υποθέτοντας ότι η μεταβολή της συγκέντρωσης της PEG δεν επιφέρει καμία μεταβολή στο μηχανισμό αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης, η χρονική διάρκεια της αποδέσμευσης μιας συγκεκριμένης ποσότητας μπορεί να ελεγχθεί με τη μεταβολή της συγκέντρωσης της PEG τόσο στα εξωτερικά στρώματα Α όσο και στο εσωτερικό στρώμα Β. Χαρακτηριστικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στις δοκιμές 8 και 9 του Σχήματος 8.11, οι οποίες έγιναν με παραμέτρους εισαγωγής ίδιες με αυτές της Δοκιμής II-7 με τη μόνη διαφοροποίηση στην τιμή της παραμέτρου C_{WA}^o . Για τιμές C_{WA}^o 0.5 – 1.0 g/g διαπιστώνεται ότι δεν παρατηρείται απώλεια της ομοιομορφίας του ρυθμού σε σχέση με αυτόν της Δοκιμής II-7.

Για συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης που ελέγχονται από μηχανισμούς διαχύσεως, η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας καθορίζεται ουσιαστικά από τη διαλυτότητα της δραστικής ουσίας στην πολυμερική μήτρα. Αυτή η εξάρτηση της αποδέσμευσης από τη διαλυτότητα της δραστικής ουσίας στην πολυμερική μήτρα φαίνεται από τις δοκιμές 2 και 3 στο Σχήμα 8.11β. Σε αυτή την περίπτωση η μόνη παράμετρος που άλλαξε σε σχέση με τη δοκιμή II-7 είναι η διαφορετική διαλυτότητα της δραστικής ουσίας στην πλήρως διογκωμένη μήτρα PDMS-PEG, C_{NS}^o .

8.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όπως γενικώς συμβαίνει με τα μονολιθικά συστήματα, η καμπύλη της κινητικής αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης από μονοστρωματικές μήτρες PDMS-PEG είναι γραμμική ως προς τη $\sqrt{t}$ για ένα μεγάλο μέρος της, με αποτέλεσμα ο ρυθμός της αποδέσμευσης να είναι διαρκώς μειούμενος με το χρόνο. Πειραματικές μελέτες^{19,20}

και θεωρητικοί υπολογισμοί^{21,22,23,24} έχουν δείξει ότι είναι δυνατόν να αρθεί το μειονέκτημα αυτό των μονολιθικών συστημάτων και να επιτευχθεί σταθεροποίηση του ρυθμού με την κατασκευή πολυστρωματικών δομών, με στρώματα τα οποία μπορεί να διαφέρουν ως προς τη συγκέντρωση της δραστικής ουσίας και/ή ως προς τις ιδιότητες του πολυμερικού υλικού. Στα πλαίσια αυτής της διατριβής κατασκευάστηκαν συμμετρικές τριστρωματικές δομές, τύπου ABA, στις οποίες το φάρμακο (θεοφυλλίνη) ενσωματώθηκε σε δύο συγκεντρώσεις μόνο στο εσωτερικό στρώμα B, ενώ η σύσταση της πολυμερικής μήτρας ήταν ίδια σε όλα τα στρώματα (PDMS-PEG10). Διαπιστώθηκε πως και στις δύο συγκεντρώσεις φαρμάκου, μεγάλο ποσοστό της ενσωματωμένης θεοφυλλίνης (ποσοστό που πλησιάζει το 80–90%) αποδεσμεύεται με σταθερό ρυθμό. Επιπλέον το φαινόμενο της αρχικής ραγδαίας έκλυσης που χαρακτηρίζει την αποδέσμευση από μονοστρωματικές δομές εξαλείφεται σε μεγάλο βαθμό στην περίπτωση των πολυστρωματικών, και όπως αναμένεται, ο ρυθμός αποδέσμευσης μειώνεται δραστικά σε σχέση με τους αντίστοιχους ρυθμούς αποδέσμευσης από μονοστρωματικές δομές.

Η χρήση ενός μαθηματικού μοντέλου για την πρόβλεψη της κινητικής αποδέσμευσης και της επίδρασης διαφόρων παραμέτρων στο προφίλ της αποδέσμευσης ενός συγκεκριμένου συστήματος πολυμερούς – φαρμάκου, σε συνδυασμό με ένα μικρό αριθμό πειραμάτων στο εργαστήριο είναι πολύ σημαντική. Για την περίπτωση των πολυστρωματικών δομών έχουν προταθεί διάφορα θεωρητικά μοντέλα τα οποία μπορούν να εφαρμοστούν σε ειδικές περιπτώσεις αλλά δεν μπορούν να καλύψουν περιπτώσεις τις οποίες αντιμετωπίζει επιτυχώς το γενικότερο μοντέλο που αναπτύχθηκε πρόσφατα στο Δημόκριτο^{9,10}, όπως π.χ. (α) την ταυτόχρονη ρόφηση του νερού κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης και (β) την αλληλεπίδραση πολυμερούς- νερού- δραστικής ουσίας. Το συγκεκριμένο μοντέλο εφαρμόστηκε επιτυχώς σε απλούστερα συστήματα σε σχέση με αυτό που μελετάται εδώ, όπως π.χ., για να προσομοιώσει την αποδέσμευση της προξυφυλλίνης από μήτρα πολυβινυλικής αλκοόλης η οποία είχε υποστεί επιπλέον επιφανειακή δικτύωση με αποτέλεσμα τον καλύτερο έλεγχο της αποδέσμευσης (πειραματικά δεδομένα που προήλθαν από τους Wu και Brazel²⁵). Επίσης, οι Soulas et al¹⁴ εφάρμοσαν το παρόν μοντέλο σε πρότυπο πειραματικό σύστημα τριστρωματικής δομής της οποίας το εσωτερικό στρώμα ήταν κυτταρίνη με ενσωματωμένο χλωριούχο νάτριο και τα εξωτερικά κυτταρίνη ή οξική κυτταρίνη χωρίς κάποια δραστική. Στην τελευταία περίπτωση η αποδέσμευση μελετήθηκε από πλήρως διογκωμένες μήτρες και σε

συγκεντρώσεις κάτω του κορεσμού. Το σύστημα που μελετήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διατριβής είναι πιο σύνθετο καθώς αφορά συγκεντρώσεις φαρμάκων πάνω από τον κορεσμό και τα πειράματα αποδέσμευσης από τις ξηρές μήτρες συνοδεύονται από ταυτόχρονη εισρόφιση νερού.

Η προσέγγιση που έγινε στα πλαίσια αυτής της διατριβής ήταν (α) η θεωρητική αναπαραγωγή των βασικών χαρακτηριστικών της κινητικής συμπεριφοράς των πειραματικών πολυστρωματικών δομών χρησιμοποιώντας παραμέτρους εισαγωγής που προέκυψαν είτε από πειράματα αποδέσμευσης από μονοστρωματικές μήτρες είτε από δεδομένα της βιβλιογραφίας που αφορούν αυτό τον τύπο συστήματος πολυμερούς – δραστική ουσίας – διαλύτη και (β) η χρησιμοποίηση του μοντέλου ως ένα εργαλείο για να καθοριστεί το εύρος που μπορούν να μεταβληθούν ορισμένες γεωμετρικές ή φυσικοχημικές παράμετροι του συστήματος έτσι ώστε να διατηρείται η σταθερότητα του ρυθμού αποδέσμευσης. Όσον αφορά το (α), έγινε επιτυχής προσομοίωση των πειραματικών δεδομένων αποδέσμευσης και για τα τις δύο πολυστρωματικές δομές που μελετήθηκαν. Όσον αφορά το (β), η παραμετρική μελέτη έδωσε κατευθυντήριες γραμμές για το εύρος των τιμών του σχετικού πάχους των στρωμάτων, του βαθμού ενυδάτωσης της μήτρας και του βαθμού κορεσμού της δραστικής ουσίας στη μήτρα, έτσι ώστε να μην παρεκκλίνει το σύστημα από τον ομοιόμορφο ρυθμό αποδέσμευσης.

Εν κατακλείδι, η εργασία αυτή αποδεικνύει ότι τα ρεαλιστικά μοντέλα για την προσομοίωση της λειτουργίας των συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης αποτελούν πολύτιμα εργαλεία για το βέλτιστο σχεδιασμό των συστημάτων αυτών με παράλληλη ελαχιστοποίηση της πειραματικής εργασίας που απαιτείται.

8.5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Soulas D. N. Papadokostaki K. G., Regulation of proxyphylline's release from silicone rubber matrices by the use of osmotically active excipients and a multi-layer system. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 408, 120–129.
2. Bodmeier R. Paeratakul O., Drug release from laminated polymeric films prepared from aqueous latexes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1990, 79, 32–36.
3. Huang Y.-Y., Chung T.-W., Tzeng T.-W., A method using biodegradable polylactides/polyethylene glycol for drug release with reduced initial burst. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, 182, 93–100.
4. Huang Y., Venkatraman S. S., Boey F. Y. C., Lahti E. M. Umashankar P. R. Mohanty M., Arumugam S., Khanolkar L., Vaishnav S., In vitro and in vivo performance of a dual drug-eluting stent (DDES). *Biomaterials*, 2010, 31, 4382–4391.
5. Lei L. Liu X., Guo S., Tang M., Cheng L., Tian L., 5-Fluorouracil-loaded multilayered films for drug controlled releasing stent application: Drug release, microstructure, and ex vivo permeation behaviours. *Journal of Controlled Release*, 2010, 146, 45–53.
6. Maeda H., Ohashi E., Sano A., Kawasaki H., Kurosaki Y., Investigation of the release behavior of a covered-rod-type formulation using silicone. *Journal of Controlled Release*, 2003, 90, 59–70.
7. Watkins A. W., Southard S. L., Anseth K. S., Characterizing multilaminated hydrogels with spatially varying network structure and solute loading using confocal laser scanning microscopy. *Acta Biomaterialia*, 2007, 3, 439–448
8. Chapanian R., Amsden B. G., Combined and sequential delivery of bioactive VEGF165 and HGF from poly(trimethyl carbonate) based photo-cross-linked elastomers. *Journal of Controlled Release*, 2010, 143, 53–63
9. Papadokostaki K. G., Stavropoulou A., Sanopoulou M., Petropoulos J. H., An advanced model for composite planar three-layer matrix-controlled release devices. Part I. Devices of uniform material: properties and non-uniform solute load. *Journal of Membrane Science*, 2008, 312, 193–206.

10. Papadokostaki K. G., Sanopoulou M., Petropoulos J. H., An advanced model for composite planar three-layer matrix-controlled release devices. Part II. Devices with non-uniform material properties and a practical example. *Journal of Membrane Science*, 2009, 343, 128–136.
11. Petropoulos J. H., Papadokostaki K. G., Amarantos S. G., A general model for the release of active agents incorporated in swellable polymer matrices. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 1992, 30, 717–725.
12. Papadokostaki K. G., Combined experimental and computer simulation study of the kinetics of solute release from a relaxing swellable polymer matrix. II. Release of an osmotically active solute. *Journal of Applied Polymer Science*, 2004, 92, 2468–2479.
13. Yasuda H., Lamaze C., E., Ikenberry L. D., Permeability of solutes through hydrated polymer membranes. Part I. Diffusion of sodium chloride. *Macromolecular Chemistry*, 1968, 118, 19–35.
14. Soulas D. N., Sanopoulou M., Papadokostaki K. G., Performance of three-layer controlled release devices with uniform or non-uniform material properties: Experiment and computer simulation. *Journal of Membrane Science*, 2011, 372, 1–10.
15. Barrie J. A., Machin D., The sorption and diffusion of water in silicone rubbers: Part II. Filled rubbers. *Journal of Macromolecular Science Part B: Physics*, 1969, B3, 673–692.
16. Favre E., Schaetzel P., Nguyen Q. T., Clément R., Néel J., Sorption, diffusion and vapor permeation of various penetrants through dense poly(dimethylsiloxane) membranes—a transport analysis. *Journal of Membrane Science*, 1994, 92, 169–184.
17. Soulas D. N., Papadokostaki K. G., Panou A., Sanopoulou M., Drug release from poly(dimethylsiloxane)-based matrices: Observed and predicted stabilization of the release rate by three-layer devices, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2012, 51, 7126–7136.
18. Rehula M., Di Colo G., In vitro release of papaverine hydrochloride from silicone polymer matrices containing cross-linked polyethylene glycol-8000. *Pharmazie* 1993, 48, 42–46.

19. Brazel C. S., Peppas N. A., Dimensionless analysis of swelling of hydrophilic glassy polymers with subsequent drug release from relaxing structures, *Biomaterials*, 1999, 20, 721–732.
20. Hopfenberg H. B., Hsu K. C., Swelling-controlled, constant rate delivery systems, *Polym. Eng. Sci.*, 1978, 18, 1186–1191.
21. Lu S., Ramirez W. F., Anseth K. S., Photopolymerized, multilaminated matrix devices with optimized nonuniform concentration profiles to control drug release, *J. Pharm. Sci.*, 89, 2000, 45–51.
22. Snorraddottir B. S., Jonsdottir F., Sigurdsson S. T., Thorsteinsson F., Masson M., Numerical modelling and experimental investigation of drug release from layered silicone matrix systems, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2013, 49, 671–678.
23. Helbling I. M., Cabrera M. I., Luna J. A., Mathematical modeling of drug delivery from one-layer and two-layer torus-shaped devices with external mass transfer resistance, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2011, 44, 288–298.
24. Nauman E. B., Patel K., Karande P., On the design and optimization of diffusion-controlled, planar delivery devices, *Chem. Eng. Sci.*, 2010, 65, 923–930.
25. Wu L., Brazel C. S., Modifying the release of proxyphylline from PVA hydrogels using surface crosslinking. *Int. J. Pharm.*, 2008, 349, 144 – 151.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι πολυσιλοξάνες έχουν βρει ευρεία εφαρμογή τόσο στη βιομηχανία όσο και στην ιατρική εξαιτίας των ελκυστικών ιδιοτήτων τους όπως είναι η θερμική σταθερότητα, οι καλές μηχανικές ιδιότητες, η χημική αδράνεια και η βιοσυμβατότητα. Η υδροφοβικότητα όμως που χαρακτηρίζει τις σιλοξάνες αν και τις καθιστά κατάλληλες για ορισμένες βιομηχανικές εφαρμογές, περιορίζει την επέκτασή τους σε άλλες εφαρμογές, κυρίως βιοϊατρικές. Επιδιώκεται επομένως επιφανειακή τροποποίηση ή τροποποίηση στην κύρια μάζα ώστε να αυξηθεί ο υδρόφιλος χαρακτήρας των ελαστομερών σιλικόνης και να διευκολυνθεί η μεταφορά υδρόφιλων φαρμάκων ή πρωτεϊνών από εφαρμογές τους σε συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Η παρούσα διατριβή αναφέρεται στην παρασκευή και μελέτη ενός πολυμερικού συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης τύπου μήτρας με βάση τη σιλικόνη. Μελετήθηκαν μήτρες πολυδιμεθυλοσιλοξάνης στις οποίες είχε προστεθεί με φυσική ανάμιξη ένα υδρόφιλο πρόσθετο. Οι τροποποιημένες μήτρες χαρακτηρίστηκαν ως προς τις τελικές τους ιδιότητες και ειδικότερα ως προς την επιδιωκόμενη αύξηση της ροφητικής τους ικανότητας. Στη συνέχεια και λαμβάνοντας υπόψιν τη σημαντική εφαρμογή των πολυσιλοξανών ως φορείς φαρμάκων σε συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης, μελετήθηκε η αποδέσμευση πέντε δραστικών ουσιών με εύρος διαλυτοτήτων στο νερό.

Το πολυμερές που χρησιμοποιήθηκε ήταν εμπορική πολυδιμεθυλοσιλοξάνη η οποία αποτελείται από δύο προπολυμερή (RTV-A και RTV-B) τα οποία σχηματίζουν το τελικό δικτυωμένο πολυμερές σε θερμοκρασία δωματίου. Ως υδρόφιλο πρόσθετο χρησιμοποιήθηκε η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) μοριακού βάρους 3000, η οποία ως βιοσυμβατή ένωση χρησιμοποιείται ευρέως σε βιοϊατρικές εφαρμογές. Οι δραστικές ουσίες που μελετήθηκαν ήταν τα μεθυλιωμένα παράγωγα της ξανθίνης, θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη και τα υδροξυλιωμένα παράγωγα της θεοφυλλίνης, διφυλλίνη και προξυφυλλίνη.

Σε αυτό το κεφάλαιο θα γίνει συνολική αποτίμηση των πειραματικών αποτελεσμάτων και εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων σχετικά με α) την επίδραση

της PEG στην αντίδραση της δικτύωσης της PDMS και στις ιδιότητες της δικτυωμένης PDMS συμπεριλαμβανομένης και της ροφητικής ικανότητας των τροποποιημένων μητρών στο νερό και β) την αποδέσμευση των δραστικών ουσιών από τις μονοστρωματικές μήτρες PDMS και PDMS-PEG.

Η αντίδραση δικτύωσης της PDMS γίνεται με μηχανισμό προσθήκης. Ο μηχανισμός της αντίδρασης της δικτύωσης της PDMS, γίνεται με προσθήκη ενός υδρογόνου της ομάδας των σιλανίων του μέσου διασταύρωσης στο διπλό δεσμό της ακραίας βινυλομάδας του πολυμερούς παρουσία καταλύτη λευκόχρυσου. Η παρουσία ενός προσθέτου κατά την ανάμιξη των προπολυμερών και τη δημιουργία του τελικά δικτυωμένου πολυμερούς, ενδέχεται να επηρεάζει την αντίδραση της δικτύωσης και επομένως τις ιδιότητες του τελικού προϊόντος. Ενώ υπάρχουν αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία για την επίδραση υδρόφιλων προσθέτων, όπως η PEG, στην αποδέσμευση δραστικών ουσιών, δεν έχουν πραγματοποιηθεί συστηματικές μελέτες για τη συσχέτιση των προσθέτων με τις ιδιότητες της μήτρας και την επίδραση του προσθέτου σε αυτές. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η PEG παρεμποδίζει τη δικτύωση της εμπορικής PDMS, που χρησιμοποιήθηκε δεν ήταν αντικείμενο της παρούσας διατριβής, ωστόσο τα αποτελέσματα της θερμιδομετρίας, της διόγκωσης και των μηχανικών ιδιοτήτων παρέχουν σημαντικές ενδείξεις πως η παρουσία της PEG κατά τη δικτύωση της PDMS οδηγεί σε πιο χαλαρό δίκτυο PDMS.

- Συγκεκριμένα από μη ισοθερμοκρασιακά πειράματα Διαφορικής Θερμιδομετρίας Σάρωσης (DSC) που πραγματοποιήθηκαν για τη μελέτη της αντίδρασης της δικτύωσης διαπιστώθηκε ότι παρουσία της PEG μειώνεται η τιμή της ενθαλπίας που αντιστοιχεί στην εξώθερμη αντίδραση της δικτύωσης, ΔH , και η αντίστοιχη θερμοκρασία του μέγιστου ρυθμού της αντίδρασης, T_p , αυξάνεται. Οι δύο αυτές παρατηρήσεις αποτελούν σαφείς ενδείξεις για την παρεμποδιστική δράση της PEG στη δικτύωση της PDMS. Από τα πειράματα διόγκωσης σε τολουόλιο προέκυψε ότι οι μήτρες PDMS-PEG διογκώνονταν περισσότερο στο διαλύτη σε σχέση με τις μήτρες PDMS και αυτή η διόγκωση ήταν συνάρτηση του ποσοστού ενσωμάτωσης της PEG στη μήτρα. Επιβεβαιώνεται επομένως και με πειράματα διόγκωσης ότι παρουσία της PEG προκύπτει ένα ατελές πλέγμα στο ελαστομερές
- Ο χαρακτηρισμός των δικτυωμένων μητρών PDMS-PEG με διάφορα ποσοστά PEG έγινε με Ηλεκτρονική Μικροσκοπία Σάρωσης (SEM), με DSC και με πειράματα εφελκυσμού προς προσδιορισμό του μέτρου ελαστικότητας. Όσον

αφορά τη μορφολογία, η SEM έδειξε ότι η PEG αποτελεί διακριτή φάση μέσα στην PDMS υπό μορφή σφαιρικών μορφωμάτων. Επιπλέον η τεχνική της DSC έδειξε ότι η φάση αυτή δεν είναι κρυσταλλική, ακόμα και σε μεγάλα ποσοστά PEG. Δεδομένης της μορφολογίας των μητρών τα πολυμερικά μίγματα PDMS-PEG, θα μπορούσαν να χαρακτηρισθούν ως σύνθετα υλικά τα οποία αποτελούνται από τη συνεχή φάση της PDMS και σε διασπορά τη διακριτή φάση της PEG. Από τις δοκιμές εφελκυσμού προκύπτουν μειωμένες τιμές για το μέτρο ελαστικότητας E , των μητρών PDMS-PEG σε σχέση με το E των μητρών PDMS. Η παρατηρούμενη αυτή πτώση αποδόθηκε στην ατελή δικτύωση της PDMS (και όχι μόνο στη συνεισφορά της PEG στο σύνθετο υλικό PDMS-PEG). Το συμπέρασμα αυτό βασίστηκε στη σύγκριση της εξάρτησης του μέτρου ελαστικότητας E , των μεμβρανών από το ποσοστό ενσωματωμένης PEG με τις προβλέψεις του μοντέλου του Maxwell για το E σύνθετων υλικών, σύμφωνα με την οποία η πτώση που προκύπτει στην τιμή του μέτρου ελαστικότητας των μητρών PDMS-PEG είναι μεγαλύτερη από αυτή που προβλέπει το μοντέλο του Maxwell για διφασικά συστήματα.

- Όσον αφορά την αύξηση της ροφητικής ικανότητας των μητρών PDMS σε νερό με την ενσωμάτωση της PEG, βρέθηκε ότι αυτή αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση του ποσοστού της PEG στο σύνθετο. Πιο σημαντικό για την εφαρμογή που μας ενδιαφέρει είναι ότι η ατελής δικτύωση επηρεάζει τη ροφητική ικανότητα της PEG στην ελαστομερή μήτρα. Συγκεκριμένα, η αναγωγή των αποτελεσμάτων ανά ποσότητα PEG, έδειξε ότι η ροφητική ικανότητα της PEG δεν είναι σταθερή αλλά επίσης αυξάνεται με το ποσοστό ενσωμάτωσής της. Το αποτέλεσμα αυτό ερμηνεύεται ποιοτικά από το πιο χαλαρό δίκτυο της PDMS παρουσία της PEG, που επιτρέπει την μεγαλύτερη διόγκωση των εγκλεισμάτων της PEG αλλά και ποσοτικά επιβεβαιώνεται με βάση το μοντέλο του Fedors σχετικά με τη διόγκωση λόγω ωσμωτικής πίεσης υδρόφιλων περιοχών μέσα σε ένα υδρόφοβο πολυμερές. Η συσχέτιση του μέτρου ελαστικότητας με την ποσότητα του εισροφούμενου νερού, που θεωρείται ότι βρίσκεται εξολοκλήρου στη φάση της PEG, ακολουθεί επιτυχώς τη θεωρητική πρόβλεψη του μοντέλου του Fedors. Από την παραπάνω ανάλυση προκύπτει μια τιμή για τον παράγοντα μη ιδανικότητας για την ωσμωτική πίεση του διαλύματος της PEG, η οποία βρίσκεται μέσα στο εύρος των αντίστοιχων πειραματικών τιμών της βιβλιογραφίας.

- Τα δυο φαινόμενα, αύξηση της ροφητικής ικανότητας των μητρών PDMS και μείωση του μέτρου ελαστικότητας, μεταβάλλονται και αλληλοσυνδέονται συστηματικά για ενσωμάτωση της PEG μέχρι ποσοστό 10%. Δεδομένου ότι γι' αυτό το ποσοστό η ροφητική ικανότητα της μήτρας στο νερό έχει αυξηθεί ικανοποιητικά, συγκρινόμενη με αυτήν της καθαρής PDMS (~ 0.67 και < 0.001 g/g μεμβράνης αντίστοιχα) και ταυτόχρονα η υποβάθμιση των μηχανικών ιδιοτήτων είναι ήπια, η περιεκτικότητα αυτή θεωρήθηκε η πιο κατάλληλη για την συγκριτική μελέτη της επίδρασης της PEG στην αποδέσμευση 5 παραγώγων της ξανθίνης, παρόμοιου μοριακού βάρους αλλά με μεγάλο εύρος διαλυτοτήτων στο νερό.
- Όσον αφορά το μηχανισμό αποδέσμευσης από μήτρες καθαρής PDMS, αυτός εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η διαλυτότητα του φαρμάκου στο νερό, η διασπορά του και η διαλυτότητά του στο πολυμερές, η ωσμωτική του δράση κλπ. Για τα φάρμακα θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη που δεν έχουν ωσμωτική δράση λόγω περιορισμένης διαλυτότητας στο νερό, η αποδέσμευσή τους από μήτρες καθαρής PDMS αναλύεται με το μοντέλο του Higuchi για υπέρκορα συστήματα και αποδεικνύεται ότι ελέγχεται κυρίως από μηχανισμό διάχυσης. Το συμπέρασμα αυτό επιβεβαιώθηκε από τη γραμμική συσχέτιση που δείχθηκε ότι υπάρχει μεταξύ της κλίσης των καμπυλών κινητικής αποδέσμευσης $Q_{Nt}/Q_{N\infty}$ ως προς $\sqrt{t}/L$ των τριών φαρμάκων και της τετραγωνικής ρίζας της υπολογισμένης διαλυτότητας στην μήτρα PDMS, όπως αυτή προβλέπεται από την εξίσωση του Higuchi. Για τα δύο πιο ευδιάλυτα φάρμακα διφυλλίνη και προξυφυλλίνη, που έχουν έντονη ωσμωτική δράση, η αποδέσμευσή τους από μήτρες PDMS καθορίζεται και από άλλους παράγοντες εκτός από τη διαλυτότητα και τη διαχυτότητα στο πολυμερές. Ενδεικτικά αναφέρονται η μη ικανοποιητική διασπορά της δραστικής ουσίας και η παράλληλη εισρόφηση νερού που επέρχεται κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης.
- Για την προαναφερθείσα ανάλυση του μηχανισμού αποδέσμευσης με βάση το μοντέλο Higuchi για την αποδέσμευση των ωσμωτικά μη ενεργών ουσιών θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη, υπολογίστηκαν οι συντελεστές κατανομής και διαλυτότητας των φαρμάκων στην PDMS με βάση σχέσης ελεύθερης ενέργειας που συσχετίζει γραμμικά τους συντελεστές κατανομής δραστικών ουσιών σε οκτανόλη-νερό με τους συντελεστές κατανομής των ίδιων ουσιών σε

PDMS-νερό. Επιπλέον η σχέση αυτή ελέγχθηκε για ένα μεγάλο εύρος βιβλιογραφικών δεδομένων και αποδείχθηκε ότι μπορεί να ισχύσει και για τις ημιπολικές ουσίες που μελετήσαμε.

- Η ενσωμάτωση της PEG σε ποσοστό 10% στις μήτρες PDMS, οδήγησε σε επιτάχυνση της ταχύτητας αποδέσμευσης των ημιπολικών φαρμάκων θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη λόγω της επακόλουθης ρόφησης νερού που προκαλεί η παρουσία της PEG. Αντίθετα στα ευδιάλυτα φάρμακα, διφυλλίνη και προξυφυλλίνη, η παρουσία PEG και το επιπλέον εισροφούμενο νερό στη μήτρα δεν επιφέρει καμία σημαντική επίδραση στην ταχύτητα της αποδέσμευσής τους.
- Δείχθηκε ότι η αύξηση της διαπερατότητας των τριών φαρμάκων θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη στη μήτρα PDMS που προκαλεί η παρουσία της PEG (σε ποσοστό 10%), συμφωνεί ικανοποιητικά με τις θεωρητικές προβλέψεις με βάση το μοντέλο του Maxwell για διφασικά συστήματα θεωρώντας ως συνεχή φάση τη φάση της PDMS και ως διεσπαρμένη τη φάση της διογκωμένης PEG. Διαπιστώθηκε ότι η επιτάχυνση που προκαλεί η PEG στην αποδέσμευση της θεοφυλλίνης είναι αυτή που προσεγγίζει καλύτερα τη θεωρητική πρόβλεψη με βάση το μοντέλο του Maxwell. Τα πειραματικά δεδομένα της θεοφυλλίνης παρουσίασαν την καλύτερη σύμπτωση με τις θεωρητικές προβλέψεις. Με αυτό το κριτήριο η θεοφυλλίνη επιλέχθηκε μεταξύ των τριών φαρμάκων για να μελετηθεί η επίδραση του ποσοστού ενσωμάτωσης PEG στην αποδέσμευσή της από μήτρες PDMS-PEG.
- Από τη μελέτη της επίδρασης του ποσοστού της PEG στην αποδέσμευση της θεοφυλλίνης από μήτρες PDMS-PEG διαπιστώθηκε ότι αυξανόμενου του ποσοστού της ενσωμάτωσης της PEG, αυξάνει συστηματικά η αποδέσμευση της θεοφυλλίνης από τις εν λόγω μήτρες. Η επιτάχυνση της αποδέσμευσης αυξανόμενου του ποσοστού της PEG συσχετίστηκε με την αύξηση της εισροφούμενης ποσότητας νερού που προκαλεί η PEG και διαπιστώθηκε ότι μπορεί να ελεγχθεί η ταχύτητα αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης μεταβάλλοντας το ποσοστό της PEG και επομένως την εισροφούμενη ποσότητα νερού.
- Η αύξηση της διαπερατότητας της θεοφυλλίνης αυξανόμενου του ποσοστού της ενσωματωμένης PEG στις σύνθετες μήτρες PDMS-PEG, συσχετίστηκε επίσης με τις θεωρητικές προβλέψεις του μοντέλου του Maxwell για τη διαπερατότητα σύνθετων υλικών που αποτελούνται από μια συνεχή φάση (PDMS) με πολύ

μικρότερο συντελεστή διαπερατότητας από αυτόν της διεσπαρμένης φάσης (διογκωμένη PEG). Το μοντέλο του Maxwell έχει εφαρμοστεί κυρίως για την ανάλυση των μεταβολών της διαπερατότητας αερίων. Συμπερασματικά, η παραπάνω ανάλυση αποτελεί μια καινοτομική προσέγγιση καθώς με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, το συγκεκριμένο μοντέλο δεν έχει εφαρμοστεί σε συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης, αλλά στην παρούσα εργασία δείχθηκε ότι περιγράφει ικανοποιητικά το σύστημα PDMS-PEG-θεοφυλλίνη.

- Τέλος, επειδή ο ρυθμός αποδέσμευσης στις μονοστρωματικές δομές είναι διαρκώς μειούμενος, έγινε μια προσπάθεια σταθεροποίησης του ρυθμού αποδέσμευσης με την κατασκευή συμμετρικών τριστρωματικών δομών PDMS-PEG με τη δραστική ουσία να είναι ενσωματωμένη μόνο στο εσωτερικό στρώμα. Επετεύχθη σταθερός ρυθμός για μεγάλο ποσοστό αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης. Επιπλέον το φαινόμενο της αρχικής ραγδαίας έκλυσης που χαρακτηρίζει την αποδέσμευση από μονοστρωματικές δομές εξαλείφεται σε μεγάλο βαθμό στην περίπτωση των πολυστρωματικών δομών. Τα πειραματικά δεδομένα προσομοιώθηκαν στη βάση ενός θεωρητικού μοντέλου που αναπτύχθηκε πρόσφατα στο εργαστήριο του Δημόκριτου όπου από τα δεδομένα των πειραμάτων αποδέσμευσης της θεοφυλλίνης από μονοστρωματικές δομές εξήχθησαν οι απαραίτητες παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν ως παράμετροι εισαγωγής στο θεωρητικό μοντέλο για πολυστρωματικές δομές. Διαπιστώθηκε πολύ καλή συμφωνία των πειραματικών μετρήσεων και θεωρητικών προβλέψεων για τις πολυστρωματικές δομές. Επομένως, χρησιμοποιώντας ένα μικρό αριθμό πειραματικών μετρήσεων και τη βοήθεια του μαθηματικού θεωρητικού μοντέλου, υπάρχει η δυνατότητα σχεδιασμού και πρόβλεψης συμπεριφοράς ενός δεδομένου συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης σύνθετης δομής.

Εν κατακλείδι, με κατάλληλη τροποποίηση της ελαστομερικής μήτρας PDMS χρησιμοποιώντας ως υδρόφιλο πρόσθετο την PEG κατέστη δυνατός (α) ο σχεδιασμός συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης για ένα μεγάλο εύρος φαρμακευτικών ουσιών που διαφέρουν ως προς τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες και (β) η πρόβλεψη ορισμένων ιδιοτήτων του ανωτέρω συστήματος με βάση θεωρητικά μοντέλα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΜΒΟΛΩΝ

a_R : ενεργότητα διαχύτη

c : συγκέντρωση του διαχύτη στο διάλυμα

c_{NS} : συγκέντρωση του εξωτερικού διαλύματος της δραστικής ουσίας στην ισορροπία

C : συγκέντρωση του διαχύτη στη μεμβράνη

C_{N0} : αρχική συγκέντρωση δραστικής ουσίας

C_{NS}^o : όριο διαλυτότητας της δραστικής ουσίας στο πολυμερές

d_{PDMS} , ρ : πυκνότητα PDMS

$d_{\text{τολουολίου}}$: πυκνότητα τολουολίου

D : συντελεστής διαχύσεως κατά Fick

D_N : συντελεστής διαχύσεως δραστικής ουσίας

D_T : θερμοδυναμικός συντελεστής διαχύσεως

D_e : φαινόμενος συντελεστής διαχύσεως

E : μέτρο ελαστικότητας

f : εφαρμοζόμενη τάση

G : μέτρο διάτμησης

J_x : πυκνότητα ροής σε μια διάσταση

k : σταθερά του Boltzmann

K : συντελεστής κατανομής

K_N : συντελεστής κατανομής δραστικής ουσίας

L : πάχος μεμβράνης

μ_R : χημικό δυναμικό διαχύτη

M_C : μέσο μοριακό βάρος μεταξύ δύο σταυροδεσμών του πολυμερούς

P : συντελεστής διαπερατότητας

P_e : φαινόμενος συντελεστής διαπερατότητας

P_N : συντελεστής διαπερατότητας μητρών PDMS

P_{NC} : συντελεστής διαπερατότητας μητρών PDMS-PEG

q : βαθμός διόγκωσης του πλέγματος

Q_{Nt} : εκλυόμενη ποσότητα δραστικής ουσίας

$Q_{N\infty}$: ολική ποσότητα δραστικής ουσίας

Q_{Wt} : ποσότητα εισροφούμενου νερού σε χρόνο t

$Q_{W\infty}$: ολική ποσότητα εισροφούμενου νερού στην ισορροπία

R : παγκόσμια σταθερά των αερίων

S : συντελεστής διαλυτότητας

t_L : χρόνος υστέρησης

T_g : σημείο υαλώδους μετάπτωσης

T_p : θερμοκρασία στο μέγιστο της εξώθερμης κορυφής της αντίδρασης δικτύωσης

v_S : κλάσμα όγκου του διαλύτη

v_P : κλάσμα όγκου του πολυμερούς

$\overline{V}_S$: γραμμομοριακός όγκος διαλύτη

$\overline{V}_P$: γραμμομοριακός όγκος πολυμερούς

Z : σταθερά του πλέγματος

a : λόγος μέτρων ελαστικότητας δύο υλικών

β : ρυθμός θέρμανσης

$\overline{\Delta G_M}$: ελεύθερη ενέργεια αναμίξεως

$\overline{\Delta G_{el}}$: ελεύθερη ενέργεια της εκτάσεως του πλέγματος

$\overline{\Delta H_M}$: ενθαλπία αναμίξεως

$\overline{\Delta S_M}$: εντροπία αναμίξεως συστήματος πολυμερούς – διαλύτη

ε_S : ενέργεια εξαέρωσης του διαλύτη ανά μονάδα όγκου διαλύτη

ε_P : ενέργεια εξαέρωσης του πολυμερούς ανά μονάδα όγκου πολυμερούς

E_a : ενέργεια ενεργοποίησης

π : ωσμωτική πίεση

ϕ_2 : κλάσμα όγκου της διαλυμένης ουσίας στο διάλυμα της διογκωμένης κοιλότητας

Φ : ωσμωτικός συντελεστής απόκλισης από την ιδανική κατάσταση των διαλυμάτων

χ : παράμετρος αλληλεπίδρασης Flory-Huggins

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Δεδομένων των αποτελεσμάτων της διατριβής αυτής προτείνεται περαιτέρω διερεύνηση του μηχανισμού αποδέσμευσης δραστικών ουσιών με μεγαλύτερα μοριακά βάρη από αυτά των δραστικών ουσιών που μελετήθηκαν (π.χ πρωτεϊνών) και επιλογή κατάλληλου υδρόφιλου προσθέτου για την αποδέσμευση αυτών.

Ενδιαφέρον για μελλοντική έρευνα παρουσιάζει η χρήση βιοδιασπώμενων βιοσυμβατών πολυμερών που πλεονεκτούν έναντι των μη βιοδιασπώμενων σε ορισμένες βιοϊατρικές εφαρμογές (π.χ εμφυτεύματα). Σε σχετικές εφαρμογές της PDMS ενδιαφέρει σε μεγάλο βαθμό η επιφανειακή τροποποίηση για αύξηση της βιοσυμβατότητας (επικαλυμμένα εμφυτεύματα).

Όσον αφορά τις πολυστρωματικές μήτρες αποδέσμευσης φαρμάκων προτείνεται η επέκταση της χρήσης τους για τη διαδοχική αποδέσμευση διαφορετικών δραστικών ουσιών.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΗΛΘΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ **ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά με κριτές

1. Panou A. I., Papadokostaki K. G., Sanopoulou M., **Release mechanisms of semi-polar solutes from hydrophobic elastomers: effect of a hydrophilic additive**, Journal of Applied Polymer Science, accepted
2. Panou A. I., Papadokostaki K. G., Tarantili P. A., Sanopoulou M., **Effect of hydrophilic inclusions on PDMS crosslinking reaction and its interrelation with mechanical and water sorption properties of cured films**. European Polymer Journal, 2013, 49 (7), 1803–1810.
3. Soulas D. N., Papadokostaki, Panou A., Sanopoulou M., **Drug release from PDMS-based matrices: Observed and predicted stabilization of the release rate by three-layer devices**. Industrial and Engineering Chemistry Research, 2012, 51, 7126-7136.
4. Palamidakis F., Panou A., Papadokostaki K. G., Leontakianakos G., Stathopoulos V. N., Kontakiotis E. G., **Device and materials for in vitro evaluation of forces developed to teeth and periodontal structures during dental practices**. Journal of Dental Biomechanics, 2013, DOI: 10.1177/1758736013503648.

Δημοσιεύσεις υπό προετοιμασία

1. Panou A. I., Papadokostaki K. G., Sanopoulou M., **Drug permeability of PDMS-PEG blends – correlation with Maxwell model**.

Προφορικές ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια με κριτές

1. Panou A., Papadokostaki K. G., Sanopoulou M., **Hydrophilic modification through blending with PEG: effect on network formation and properties of PDMS-PEG films**. European Polymer Congress, EPF-2013, 16-21 June 2013, Pisa, Italy.

Αναρτημένες ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια με κριτές

1. Panou A., Papadokostaki K. G., Sanopoulou M., **Vulcanization of PDMS: effect on network formation and properties of cured films**, Medicta 2013, 12 – 15 June 2013, Athens.
2. Stathopoulos V. N., Palamidakis F. D., Panou A., Papadokostaki K. G., Leontakianos G., Kontakiotis E., **Measuring and analyzing the forces applied to teeth and periodontal structures during dental practices**. EMRS 2012, spring meeting, Strasbourg, France May 14 - 18, 2012.
3. Soulas D. N., Papadokostaki K. G., Panou A., Sanopoulou M., **Observed and predicted release performance of a model drug from polymeric symmetrical three-layer matrices**. 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul, 19 – 22 March 2012.

Προφορικές ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια με κριτές

1. Panou A., Papadokostaki K. G., Sanopoulou M., Tarantili P. A., **Curing mechanism, morphology and critical properties of PDMS films containing PEG as a hydrophilic agent**. 9th Hellenic Polymer Society Conference, 29 November – 1 December 2012, Thessaloniki, Greece.
2. Παλαμιδάκης Φ. Δ., Λεοντακιανάκος Γ., Πάνου Α., Σταθόπουλος Β. Ν., Κοντακιώτης Ε. Γ., , **Παρουσίαση Διάταξης Δυναμομέτρησης Κλινικής Προσομοίωσης**, 32^ο Πανελλήνιο Οδοντιατρικό Συνέδριο, 9 – 11 Νοεμβρίου 2012, Αλεξανδρούπολη.

3. Πάνου Α., Σανοπούλου Μ., Παπαδοκωστάκη Κ., **Μήτρες Ελεγχόμενης Αποδέσμευσης με βάση τις Πολυσιλοξάνες: επίδραση Υδρόφιλων Πρόσθετων στην Αποδέσμευση Πρότυπων Φαρμάκων**, 6^η Δημερίδα Βιολογικών, Αθήνα, 18 – 19 Νοεμβρίου 2011.
4. Πάνου Α., Παπαδοκωστάκη Κ., Σανοπούλου Μ., Ταραντίλη Π. Α., **Τροποποίηση ελαστομερών σιλικόνης με υδρόφιλα πρόσθετα: Μελέτη συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης**, 8^ο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Χημικής Μηχανικής, Θεσσαλονίκη, 26 – 28 Μαΐου 2011.

Αναρτημένες ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια με κριτές

1. Σούλας Δ. Ν., Πάνου Α., Σανοπούλου Μ., Παπαδοκωστάκη Κ. Γ., **Βελτιστοποίηση της λειτουργίας συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης με τη χρήση πολυστρωματικών διατάξεων**, 8^ο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Χημικής Μηχανικής, Θεσσαλονίκη, 26 – 28 Μαΐου 2011. *1^ο βραβείο αναρτημένης ανακοίνωσης*
2. Panou A., Mantes N., Sanopoulou M., Papadokostaki K. G., **Characterization and drug release performance of silicone rubber matrices modified with Poly(ethylene glycol)**, 8th Hellenic Polymer Society Symposium, Hersonissos, Crete, 24 – 29 October, 2010.