

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ԱԹԱՔԵԿՅԱՆ ՄԱՐԻ ԼՅՈՎԱՅԻ

ՍԻԼԻԿՈՆԱՅԻՆ ՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ ԿՈՄՊՈԶԻՏՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ
ԵՎ ՍՈՐԲՅԻՈՆ ՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆ

Բ.00.06-«Բարձրամոլեկուլային միացություններ» մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ – 2023

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

АТАБЕКЯН МАРИ ЛЁВАЕВНА

ИССЛЕДОВАНИЕ СИНТЕЗА И СОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ КОМПОЗИТОВ НА
ОСНОВЕ СИЛИКОНОВЫХ ПОЛИМЕРОВ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.06- «Высокомолекулярные соединения»

ЕРЕВАН – 2023

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

Գիտական ղեկավար՝

քիմ. գիտ. դոկտոր

Գրիգորյան Ստեփան Գրիգորի

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Սարգսյան Սերժիկ Հակոբի

քիմ. գիտ. թեկնածու

Գավալյան Վասակ Բալասանի

Առաջատար կազմակերպություն՝

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2023 թ. դեկտեմբերի 22-ին ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2023 թ. նոյեմբերի 22-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար

քիմ. գիտ. դոկտոր, դոցենտ

Լ. Գ. Հրիգոսյան

Тема диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА

Научный руководитель:

доктор хим. наук

Григорян Степан Григорьевич

Официальные опоненты:

доктор хим. наук, профессор

Саргсян Сержик Акобович

канд. хим. наук

Гавалян Васак Баласанович

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 22-го декабря 2023 г. в 15⁰⁰ часов на заседании Специализированного совета ВАК РА 010 по химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат расослан 22-ого ноября 2023 г.

Учёный секретарь специализированного

совета, доктор хим.наук, доцент

Н. Г. Обосян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Աշխատանքի արդիականությունը: Սիլիկոնային պոլիմերները (պոլիսիլօքսանները) պատկանում են սիլիցիում պարունակող սինթետիկ պոլիմերների խմբին, որոնք պոլիմերային կմախքը կազմված է իրար հաջորդող սիլիցիումի և թթվածնի (-O-Si-O- սիլօքսանային կապ) ատոմներից: Սիլօքսանային կապի երկարությունն ավելի մեծ է, քան օրգանական պոլիմերների կմախքը կազմող C-C կամ C-O-C կապերինը, ինչի շնորհիվ պոլիսիլօքսաններն օժտված են մի շարք առանձնահատկություններով՝ ջերմակայունությամբ, թթվածնի և խոնավության բարձր թափանցելիությամբ, կենսակայունությամբ, կենսահամատեղելիությամբ և այլն: Այս հատկությունների շնորհիվ 1940-ական թվականներից մինչ այժմ պոլիսիլօքսաններն ամենաշատ կիրառություն գտած և ուսումնասիրված սինթետիկ պոլիմերներից են: Արդյունաբերական պոլիսիլօքսանները գծային կառուցվածքով հեղուկներ են (մածուցիկությունը 10-1000000 cSt), ունեն տարբեր ծայրային խմբեր և տարբեր մոլեկուլային զանգվածներ: Էլաստոմերային ցանցեր սինթեզելու նպատակով՝ այս պոլիմերները կատալիզատորների ներկայությամբ կարվում են տարբեր կարող ագենտներով, որոնք կառուցվածքով պայմանավորված, կարման համար կարող է պահանջվել երկար ժամանակ:

Ուստի ձևավորվող էլաստոմերային ցանցի կառուցվածքը և հատկությունները էականորեն կախված են և՛ պոլիմերի ծայրային խմբերից, և՛ կատալիզատորից, և՛ կարող ագենտի տեսակից: Այդ իսկ պատճառով կայուն կառուցվածքով, որոշակի մորֆոլոգիայով և հատկություններով սիլիկոնային էլաստոմերների սինթեզը դեռևս մնում է արդիական և շարունակական հետազոտությունների առանցքային հիմնախնդիր է:

Աշխատանքի նպատակը:

1. Տարբեր կարող ագենտների կիրառմամբ սինթեզել էլաստոմերային մատրիցաներ և տարբեր պոլիուլներ պարունակող կոմպոզիտներ: Ուսումնասիրել այն հատկությունները, որոնք ապահովում են այդ կոմպոզիտներում մինչև 50% պոլիուլների կլանումը՝ այդպիսով դրանք դարձնելով տարբեր պոլիուլների կրիչներ:

2. Սինթեզված մատրիցաներում և կոմպոզիտներում ներմուծել տարբեր ֆիզիոլոգիապես ակտիվ միացություններ (ՖԱՄ), ստուգել կլանման և արտազատման քանակությունների (ցածր և բարձր ջերմաստիճաններում) վրա ազդող գործոնները:

3. Հիմնվելով այդ հատկությունների վրա, դեղերի տրանսդերմալ առաքման համակարգերում (ԴՏԱՀ) հնարավոր կիրառման համար սինթեզել տարբեր ՖԱՄ պարունակող թաղանթներ:

Այդ նպատակին հասնելու համար մեր առջև դրվել են հետևյալ խնդիրները.

1. Տարբեր մոլեկուլային զանգվածով PDMSOH-ից և TEOS-ից կատալիզատորի՝ ամինոպրոպիլ ծայրային խմբերով պոլիդիմեթիլսիլոքսանի (PDMSNH₂), ներկայությամբ սինթեզել սիլիկոնային էլաստոմերներ՝ մատրիցաներ, ինչպես նաև տարբեր պոլիդիմեր և ՖԱՄ պարունակող կոմպոզիտներ: Համեմատել PDMSOH-ի և PDMSNH₂-ի մոլեկուլային զանգվածի ազդեցությունը սինթեզված մատրիցաների և կոմպոզիտների հատկությունների վրա:

Սինթեզվող մատրիցաների և կոմպոզիտների որակական հատկությունները կատարելագործելու նպատակով TEOS-ի էթոքսի խմբերի տեղակալմամբ՝ գլիցերինով (GI) և 1,2-պրոպիլենգլիկոլով (PGI), ստանալ ալկոքսիսիլանի ածանցյալներ Si-GI 7 (տետրա(2,3-դիհիդրօքսիպրոպիլ)օրթոսիլիկատ) և Si-PGI 7 (տետրա(2-հիդրօքսիպրոպիլ)-օրթոսիլիկատ) և դրանք օգտագործել սիլիկոնային էլաստոմերների սինթեզի համար: Ուսումնասիրել կարող ագենտների ազդեցությունը սինթեզվող մատրիցաների և կոմպոզիտների հատկությունների վրա:

Ուսումնասիրել սինթեզված սիլիկոնային էլաստոմերների կիրառման հնարավորությունը բարձր (մինչև 300–350°C) ջերմաստիճաններում, ինչպես նաև ուսումնասիրել այդ էլաստոմերներից ՖԱՄ և ցածրամոլեկուլային պոլիուլների (GI, PGI) արտազատման կինետիկան և աէրոզոլացման՝ ինհալացիոն համակարգերում հնարավոր կիրառման համար:

Հիմնվելով նշված կարող ագենտներով և կատալիզատորներով սինթեզված մատրիցաների և կոմպոզիտների ուսումնասիրությունների տվյալների վրա՝ սինթեզել ՖԱՄ պարունակող թաղանթներ: Ուսումնասիրել դեղի քիմիական կառուցվածքի ազդեցությունը թաղանթի մորֆոլոգիայի, ինչպես նաև կլանման և արտազատման քանակությունների վրա:

Գիտական նորույթը:

1. Առաջին անգամ հիդրօքսիլ տեղակալված պոլիդիմեթիլսիլոքսանը (PDMSOH) կարվում է ալկոքսիսիլանի ածանցյալներով (Si-GI 7 և Si-PGI 7), ինչը հնարավորություն է տալիս կտրուկ կրճատել սիլիկոնային մատրիցաների և կոմպոզիտների կարման ժամանակը մի քանի օրից մինչև մի քանի րոպե: Կախված կարող ագենտի բնույթից՝ ՖԱՄ-ները տարբեր կերպ կկլանվեն և կարտազատվեն սինթեզված մատրիցաներից և կոմպոզիտներից:
2. Տույց է տրվել, որ տարբեր ցածրամոլեկուլային և բարձրամոլեկուլային ամինների (որպես կատալիզատոր) կիրառությունը հնարավորություն է տալիս ստանալ տարբեր մորֆոլոգիաներով էլաստոմերներ, ինչն ունի որոշիչ նշանակություն տարբեր ՖԱՄ-ների կլանման և արտազատման վրա:
3. Առաջին անգամ սինթեզվել և կիրառվել է ամինոպրոպիլտրիէթօքսիսիլանի (APTES) ածանցյալ՝ APTES-PGI, որն օգտագործվել է սիլիկա-քսերոգելներ ստանալու համար (APTES-PGI-T-H), որոնք նախատեսված են տարբեր ՖԱՄ-ների կլանման և արտազատման համար:

4. Կատարված աշխատանքների վերջնարդյունքում ստացվել են նոր դեղաձևեր գանգլերոնի և ֆուրազոլիդոնի համար, իսկ դիլյուֆենակի և նիկոտինի թաղանթները, շնորհիվ պարզ կառուցվածքի, կարող են այլընտրանք հանդիսանալ արդեն իսկ հայտնի թաղանթներին: Նշված բոլոր թաղանթներից ապահովվել են դեղերի անհրաժեշտ թերապևտիկ քանակության երկարացված արտազատումը:

Գործնական նշանակությունը:

Մեր կողմից սինթեզված սիլիկոնային կոմպոզիտները կիրառելի են բարձր ջերմաստիճաններում աերոզոլ գեներացնող համակարգերում, օրինակ՝ նիկոտին, GI և/կամ PGI պարունակող էլեկտրոնային ծխելու սարքերում օգտագործման համար:

Դիլյուֆենակի և նիկոտինի թաղանթները, շնորհիվ պարզ կառուցվածքի, այլընտրանք կարող են հանդիսանալ արդեն իսկ հայտնի թաղանթներին, իսկ գանգլերոնի և ֆուրազոլիդոնի թաղանթները նոր դեղաձևեր են:

Հրատարակությունները: Ատենախոսական աշխատանքի հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է 5 գիտական հոդվածներում:

Ատենախոսության կառուցվածքը: Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 116 էջի վրա և կազմված է ներածությունից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, գրական ցանկից և հավելվածից (132 հղում): Պարունակում է 60 նկար, 31 աղյուսակ և 10 ուրվագիծ:

Աշխատանքի փորձարկումը:

SUBSTRATE FOR DELIVERING A BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE WIPO Patent Application WO/2022/219063, PCT Gazette 42/2022, 20.10.22 (1751). Ատենախոսության դրույթները զեկուցվել են հետևյալ գիտաժողովներում՝ «Химия в Армении», Ереван, Армения 24-28.10. 2022, New Trends Chem 2023, Yerevan, Armenia, September 24-28.09.2023:

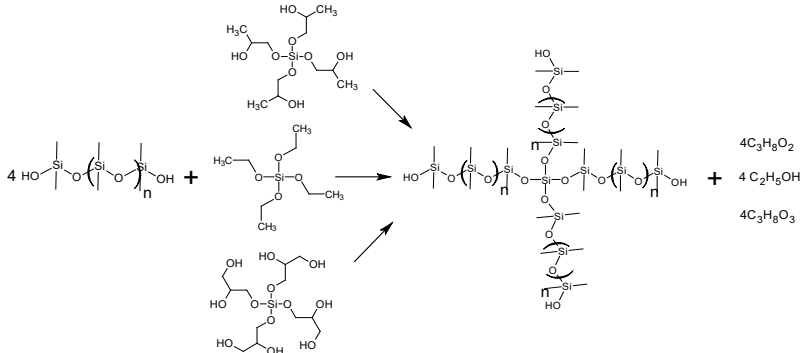
Հեղինակն իր երախտագիտությունն է հայտնում «Ֆիլիպ Մորիս Արմենիա» ՍՊԸ-ին և Ձեռնարկությունների Ինկուբատոր Հիմնադրամին (EIF) աշխատանքի իրականացմանը ֆինանսական աջակցության համար:

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄԱՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Գրականությունից հայտնի է, որ սիլիկոնային էլաստոմերներ սինթեզվում են հիդրօքսիլ ծայրային խմբերով պոլիդիմեթիլսիլօքսանը (PDMSOH) կարելով սիլիցիումի եռֆունկցիոնալ և քառֆունկցիոնալ (TEOS) կարող ազենտներով, կատալիզատորների ներկայությամբ: Սակայն, ամենաշատը, որպես կարող ազենտ կիրառվել և ուսումնասիրվել է քառէթօքսիսիլանը (TEOS):

ՀՀ ՕԴՔԳՏԿ-ում N4 լաբորատորիայում առաջին անգամ սիլիկոնային էլաստոմերների սինթեզի ժամանակ որպես կարող ազենտներ օգտագործվել են Si-GI 7 (սիլիցիումի գլիցերատ, տետրա(2,3-դիհիդրօքսիպրոպիլ)օրթօսիլիկատ] և Si-PGI 7 (սիլիցիում 1,2-պրոպիլեն գլիկոլատ, տետրա(2-

հիդրօքսիարոպիլ)օրթոսիլիկատ), որոնք սինթեզվել են TEOS-ի փոխազդեցությամբ համապատասխան պոլիոլների հետ: Կատարվել է նշված երեք կարող ազենտների համեմատական ուսումնասիրություն: Ուրվագիծ 1-ում պատկերված է երեք կարող ազենտներով, սենյակային ջեռմաստիճանում վուլկանացման կատալիզատորների ներկայությամբ սիլիկոնային էլաստոմերի առաջացման ռեակցիաների սխեման.



Ուրվագիծ 1. TEOS, Si-GI 7 և Si-PGI 7 կարող ազենտներով սիլիկոնային էլաստոմերի՝ մատրիցաների սինթեզ (սկզբնական կետ)

Ուրվագիծ 1-ում բերված է կարված պոլիմերի առաջացման սկզբնական կետը, որն ընդունում են 4մոլ PDMSOH-ի հարաբերությունը 1 մոլ TEOS-ին: TEOS-ի երկրորդ մոլից սկսվում է «իդեալական» ցանցի առաջանալը (այսինքն PDMSOH/ TEOS=2/1): Ակնհայտ է, որ ցանցի առաջացման արագությունը և բջիջների չափերը կախված են PDMSOH-ի մածուծիկությունից և մոլեկուլային զանգվածից: Si-GI 7-ի և Si-PGI 7-ի որպես կարող ազենտներ կիրառման դեպքում ևս ռեակցիան ընթանում է նույն մեխանիզմով, սակայն արդյունքում առանջատվում է GI և/կամ 1,2-պրոպիլենգլիկոլ, որը մնում է համակարգում, ինչն էլ որոշիչ ազդեցություն է ունենում մատրիցաների կարման ժամանակի և հատկությունների վրա, հանդես գալով որպես ծակոտկեն առաջացնող ազենտներ, հիդրոֆիլ սորբենտներ (դեղանյութերի կրիչներ) հիդրոֆոբ մատրիցաների մեջ:

2.1 Մատրիցաների սինթեզ

Բոլոր կարող ազենտներով սինթեզվել են մի շարք մատրիցաներ փոփոխելով կարող ազենտների, PDMSOH-ի և կատալիզատորի քանակական հարաբերությունները և որոշվել են կատալիզատորի ու կարող ազենտների այն նվազագույն քանակները, որոնք ապահովում են ցանցի առաջանալը: Մատրիցաների սինթեզի ժամանակ, որպես կատալիզատորներ օգտագործվել են APTES-ը (ամինոարոպիլտրիէթօքսիսիլան), PDMSNH₂-ը (ամինոարոպիլ ծայրային խմբերով պոլիդիմեթիլսիլօքսան), DAB-ը (1,4-դիամինոբութան),

HMDA-ը (հեքսամեթիլենդիամին), DBTDL-ը (դիբութիլանագի դիլաուրատ) և ETA-ը (էթանոլամին): Հաշվի առնելով APTES-ի կառուցվածային առանձնահատկությունը (3 էթօքսի խմբեր և ամինային խումբ) այս համակարգերում ուսումնասիրվել է APTES-ի և՛ կատալիտիկ, և՛ կարող հատկությունները: Մատրիցաներ սինթեզելու համար, օգտագործվել է երկու զույգ PDMSOH և PDMSNH₂, որոնք տարբերվել են մածուցիկությամբ և մոլեկուլային զանգվածներով:

1. Aldrich՝ PDMSOH, 2550–3570 cSt և PDMSNH₂, 50 cSt, Mn 2500 g/mol
2. Gelest 1. PDMSOH 2000 cSt, 36000 g/mol DMS-S32 և PDMSNH₂ 10-15 cSt, 850-900 g/mol, DMS-A1

Մատրիցաների բաղադրություն %			
Կարող ագենտի տեսակներ	PDMSNH ₂	կարող ագենտ	կարվելու ժամանակ
TEOS	3.5	3.5	5-6 օր
Si-GI	6	6	1-2 ժամ
Si-PGL	3.0	1.5	Մի քանի րոպե

Աղյուսակ 1. Մատրիցաների բաղադրությունը

Ուսումնասիրությունների արդյունքում պարզվել է, որ այս համակարգում ամինը կատարում է ոչ միայն կատալիտիկ ֆունկցիա, այլև էապես ազդում է մատրիցայի հատկությունների վրա: PDMSNH₂-ի քանակի ավելացումն ազդում է մատրիցաների ֆիզիկական (կաշտունություն), մեխանիկական (խտություն, կարծրություն, առածգականություն) հատկությունների վրա: Անսպասելիորեն հայտնաբերվել է նաև, որ TEOS-ի հետ համեմատ մյուս կարող ագենտների կիրառման դեպքում, մատրիցայի կարման ժամանակը կտրուկ կրճատվում է մի քանի օրից մի քանի րոպե, ընդ որում օրինակ Si PGL 7-ի 1.5% էլ բավարար է, որպեսզի կարման պրոցեսը ընթանա րոպեների ընթացքում:

Քանի որ սինթեզված էլաստոմերները նախատեսված են անբոզոլ արտադրող սարքերում օգտագործման համար, ինչպես նաև կարող են հիմք ծառայել տարբեր նպատակներով սիլիկոնե իմպլանտներ ստանալու համար, ուստի դրանք պետք է ջերմակայուն լինեն մինչև 250-300°C ջերմաստիճանում: Այդ նպատակով կատարվել է սինթեզված մատրիցաների ջերմոգրափմետրիկ – մասսպեկտրոսկոպիկ (TG-MS) վերլուծություններ, ինչի արդյունքում ապացուցվել է, որ սինթեզված մատրիցաները ջերմակայուն են հետևաբար, խոստումնալից են բարձր ջերմաստիճաններում հետազոտման համար նախատեսված կոմպոզիտների համար:

2.2 Կոմպոզիտների սինթեզ

Այս բաժնում ներկայացված են վերը նկարագրված հիդրոֆոր մատրիցաների հիման վրա սինթեզված կոմպոզիտները, որոնցում որպես

հիդրոֆիլացնող բաղադրիչներ պարունակվում են պոլիուլներ (GI և PGI), և որպես մոդելային ՖԱՄ վերցված է նիկոտինը: Սինթեզվել են կոմպոզիտների շարքեր, որոնք ինչպես մատրիցաների դեպքում էր, տարբերվում են օգտագործված կարող ազեոններով, այդ շարքերը ունեն հետևյալ անվանումային սկզբնատառերը՝ TEOS-ով շարքը OC, Si GI-7-ով շարքը՝ NW և Si PGI –7-ով շարքը՝ NW-Pro:

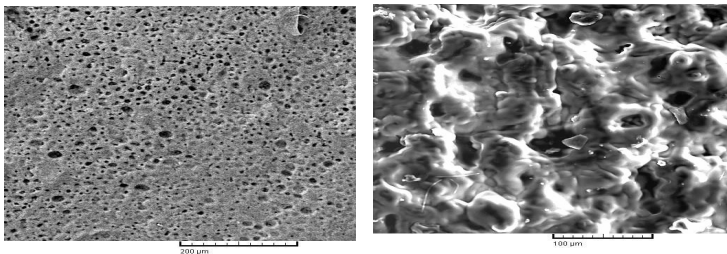
Բոլոր այդ կոմպոզիտների դեպքում ուսումնասիրել ենք՝

- Կոմպոզիտների ձևավորման առանձնահատկությունները՝ կախված PDMSOH-ի և PDMSNH₂-ի մոլեկուլային զանգվածից (MM) և մոլեկուլային զանգվածի բաշխումից (MWD), կոմպոզիտի բաղադրությունից՝ այսինքն հիդրոֆիլացնող բաղադրիչի (GI, PGI կամ դրանց խառնուրդի) ազդեցությունից:

- Զերմակայունությունը (TG-MS)

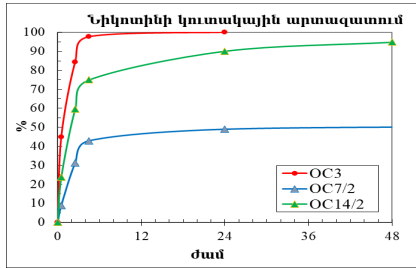
- Բարձր և ցածր ջերմաստիճաններում նիկոտինի, GI-ի, PGI-ի արտազատման կինետիկան

Նկար 1-ում բերված է TEOS-ով և երկու տարբեր մոլեկուլային զանգվածներով PDMSOH-ով (MM 36000 և 43500) սինթեզված OC շարքից կոմպոզիտների սկանավորող էլեկտրոնային միկրոսկոպի (ՍԷՄ) ուսումնասիրության տվյալները: Այն ցույց է տալիս, որ ձևավորվող կոմպոզիտներն ունեն տարբեր մորֆոլոգիա, ինչն էլ որոշիչ է պոլիուլների կլանման և նիկոտինի արտազատման քանակությունների համար: Ուսումնասիրվել են նաև այս համակարգերում նմուշների մորֆոլոգիայի փոփոխությունը՝ GI-ի մասնակի փոխարինմամբ PGI:



Նկ. 1. Ձախ՝OC 3 (41% GI, 43500), աջ՝ OC7/2 (30% GI, 36000) նմուշների ՍԷՄ նկարներ

Նկար 2-ում բերված է OC 3, OC7/2 և OC14/2 (41% պոլիուլ, GI:PGI= 70/30, 43500) կոմպոզիտներից նիկոտինի արտազատման կինետիկան: Ինչպես երևում է OC 14/2-ում PGI-ի ներմուծումը որոշ չափով դանդաղեցնում է նիկոտինի արտազատումը՝ համեմատած OC-3 նմուշի հետ (4,5 ժամում՝ 75% ընդդեմ 98%-ի), բայց ավելացնում է՝ OC7/2 նմուշի հետ համեմատ (75% ընդդեմ 43%-ի):



Նկ. 2. 0.9% NaCl լուծույթում OC 3, OC 7/2 և OC 14/2 կոմպոզիտներից նիկոտինի արտազատման կինետիկան

Կոմպոզիտների դեպքում ևս կատարվել են ջերմոգրավիմետրիկ – մասսպեկտրոսկոպիկ (TG-MS) վերլուծություններ, վերջիններս տաքացնելով մինչև 350°C: Կատարված ուսումնասիրությունները փաստում են, որ տաքացնելիս կոմպոզիտներից պոլիոլները և նիկոտինը ամբողջությամբ դուրս են գալիս, ինչը հաստատում է, որ այս համակարգերը կարող են կատարել մեծ քանակությամբ պոլիոլների կրիչի դեր: Ակնառու է նաև GI-ի և նիկոտինի ֆրագմենտացիայի տարբերությունը, ինչը մեկ անգամ ևս ապացուցում է, որ սինթեզված կոմպոզիտներն ունեն էական մորֆոլոգիական տարբերություններ:

Մեր կողմից սինթեզված կոմպոզիտները հետազոտության են ենթարկվել շվեյցարական Ֆիլիպ Մորիս ընկերության կողմից, համաձայն իրենց կողմից ներկայացվող պահանջների: Արդյունքում համատեղ ձեռք ենք բերել Եվրոպական գյուտի արտոնագիր:

PDMSOH-գլիկոլներով և տարբեր կարող ազնվաներ՝ TEOS և Si-GL պարունակող էմուլսիոն -կարված համակարգերի առաջացման մեխանիզմը

PDMSOH-GI խառնուրդը էմուլսիոն համակարգ է, որտեղ հիդրոֆիլ GI-ը հիդրոֆոբ սիլիկոնային մատրիցայում դիսպերսված է տարբեր չափերի կաթիլների տեսքով: Այս համակարգում GI-ի և սիլիկոնի կաթիլների միջև առաջանում է ֆազերի բաժանման մակերես: Ուստի կարող ազնվաները, ինչպես նաև կոմպոզիտների այլ բաղադրիչները իրենց ֆունկցիոնալ խմբերի (հիդրոֆիլ-հիդրոֆոբ) հաշվին տարբեր կերպ են բաշխվում PDMSOH-GI խառնուրդում: Մենք առաջարկում ենք հետևյալ մեխանիզմը.

TEOS-ը չի խառնվում GI-ի հետ, հետևաբար այն տեղաբաշխվում է հիմնականում միայն PDMSOH-ում, Si-GI 7-ը լուծվում է GI-ի մեջ, հետևաբար տեղաբաշխվում է GI-ի կաթիլներում: Ինչ վերաբերվում է Si-PGI 7-ին քանի որ մոլեկուլի ծայրերում այն ունի հիդրոֆոբ խումբ՝ ի տարբերություն գլիցերատի, կարող է տեղակայվել GI-ի և PDMSOH կաթիլների բաժանման մակերեսում: Հետևաբար կարող ազնվաների այսպիսի տեղաբաշխումն է կարման արագությունների այսպիսի տարբերության հիմնական պատճառ:

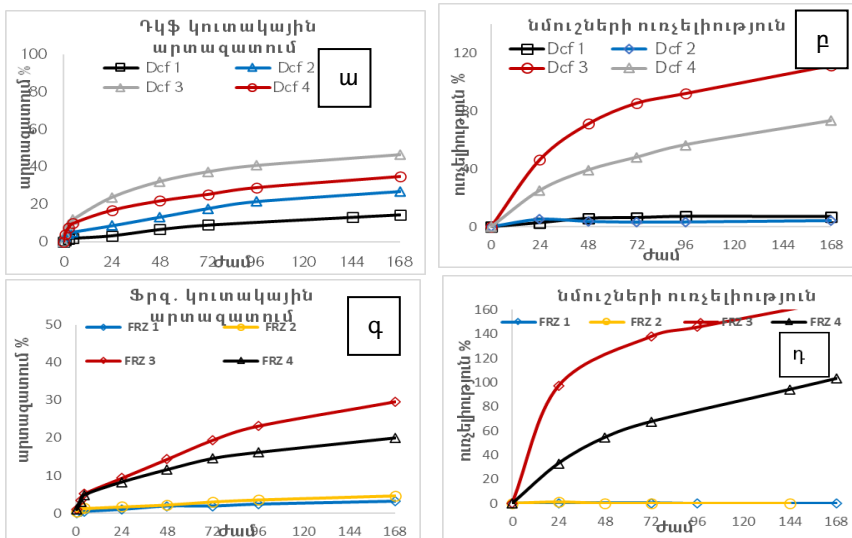
Սա ընդհամենը վարկած է, որը պահանջում է մանրամասն ուսումնասիրություն, որպեսզի հետագայում կարողանանք վերահսկել սինթեզված կոմպոզիտների հատկությունները:

2.3. Տարբեր Ֆիզիոլոգիական ակտիվ միացություններ պարունակող թաղանթների ստացումն ու հատկությունների ուսումնասիրությունները

Հիմնվելով սինթեզված մատրիցաների և կոմպոզիտների ուսումնասիրությունների արդյունքում ստացված տվյալների վրա, այդ համակարգերն օգտագործվել են տարբեր ՖԱՄ-ներ պարունակող թաղանթներ ստանալու համար: Նախ սինթեզվել են մատրիցաներ (0.5 – 0.6 սմ բարձրությամբ և 2.5 սմ տրամագծով մեծ կտորներ (bulk): Այունհետև սինթեզված մատրիցաներում GI-ի և PEG 200-ի ներմուծմամբ սինթեզվել են կոմպոզիտների մեծ կտորներ: Այնուհետև ստացվել են թաղանթներ նույն բաղադրությամբ և հաջորդականությամբ ինչ համապատասխան կոմպոզիտները (bulk samples) (թաղանթներն ունեն 4.5 սմ տրամագիծ և 0.3-0.5 սմ հաստություն), միայն խառնելուց հետո դեռևս չկարված խառնուրդը լցվել է Պետրիի պլաստմասե ամանների մակերեսին:

2.3.1 Դիկլոֆենակ (Դկֆ) և 2.3.2 Ֆուրազոլիդոն (Ֆրզ) պարունակող թաղանթներ

Դկֆ-ով և Ֆրզ-ով թաղանթներ ստանալու մեթոդոլոգիան նույնն է, ինչ ներկայացված մատրիցաների և կոմպոզիտների բաժնում, միայն կատալիզատորի ավելացումից առաջ նախ դեղն է ավելացվել:



Նկ.3. Dcf և Frz պարունակող և 4 տարբեր կարող ազենտներով սինթեզված մատրիցաների կուտակային արտազատման (ա, գ) և ուռչելիության (բ, դ) գրաֆիկներ

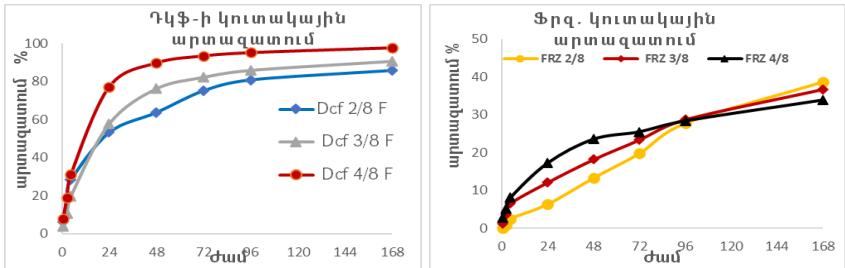
Դեղերի արտազատումը ֆիզիոլոգիական լուծույթի մեջ (0.9% NaCl) որոշվել է սպեկտրոֆոտոմետրիկ եղանակով (Cary 100 UV-Vis Spectrophotometer) 275 նմ-ում (**Dcf**) և 259 նմ-ում (**Frz**): Երկու դեղերով էլ սինթեզվել են մատրիցաներ, որոնք միմյանցից տարբերվել են միայն կարող ազենտներով: TEOS-ով մատրիցաներ՝ **Dcf 1** և **Frz 1**, Si-PGI 7-ով՝ **Dcf 2** և **Frz 2**, Si-GI 7-ով՝ **Dcf 3** և **Frz 3**, Si-GI 4-ով՝ **Dcf 4** և **Frz 4** (Si-GI 4-կարող ազենտը սովվատացված GI չի պարունակում) (նկ. 3):

Սակայն, քանի որ երկու դեղերի դեպքում էլ արտազատման քանակությունը քիչ էր, հիմնվելով մատրիցաների օպտիմալ բաղադրության վրա, տարբեր հիդրոֆիլացնող բաղադրիչներով սինթեզվել են կոմպոզիտներ (GI և պոլիէթիլեն գլիկոլ՝ PEG-200 պարունակող), փոփոխելով այդ բաղադրիչների տեսակը և քանակը:

Նախ սինթեզվել են ծավալային կոմպոզիտներ, որոնցում GI-ի քանակությունը կազմել է 20-23%: GI-ի ավելացումն ոչ մի ազդեցություն չի ունեցել երկու դեղամիջոցներով կոմպոզիտների կարման ժամանակի վրա, բայց նպաստել է **ԴԿՖ**-ի արտազատման աճին՝ 168 ժամում **Dcf 1/2**-ից դուրս է եկել դեղի 28%, **Dcf 2/2**-ից 42%, իսկ **Dcf 3/2** և **Dcf 4/2** կոմպոզիտներից համապատասխանաբար 63% և 78%, որը գրեթե երկու անգամ ավել քան մատրիցաներից:

Frz 1/2 կոմպոզիտից 168 ժամում արտազատվել է դեղի 52%, **Frz 2/2**-ից՝ 26%, **Frz 3/2** և **Frz 4/2** նմուշներից արտազատման քանակությունը կազմում է համապատասխանաբար 37 և 31%:

GI-ի պարունակության հետագա աճը մինչև 44-45% բացահայտեց տարբերություն TEOS-ի և մյուս կարող ազենտների միջև, քանի որ GI-ի այս քանակով TEOS-ով և երկու դեղերով կարված նմուշ չի ձևավորվել, իսկ մյուս երեք կարող ազենտների դեպքում թաղանթները կարվել են 10-15 րոպեի ընթացքում: Dcf-ով թաղանթներից արտազատումը հասել է 75%-ի (**Dcf 2/8 F**), 82%-ի (**Dcf 3/8 F**) և 93% (**Dcf 4/8 F**) (նկ. 4):



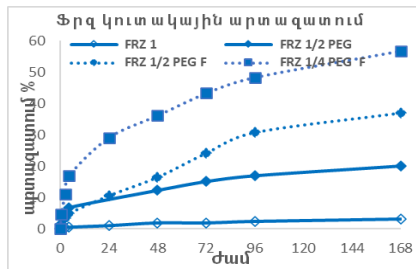
Նկ.4. ԴԿՖ և Ֆրզ պարունակող և 3 տարբեր կարող ազենտներով սինթեզված թաղանթների կուտակային արտազատման գրաֆիկներ (գլիցերին՝ 44-45%) Ի տարբերություն **ԴԿՖ**-ի, **Ֆրզ**-ով թաղանթներում GI-ի

քանակի ավելացումը չի ազդել արտազատման քանակության վրա և նույնն է բոլոր նմուշների համար 35–40% 168 ժամում:

Հիդրոֆիլացնող կոմպոնենտի տեսակի ազդեցությունը թաղանթների հատկությունների վրա որոշելու համար իրականացվել է **Frz** թաղանթների համեմատական ուսումնասիրությունների շարք, որտեղ GI-ի փոխարեն օգտագործվել է PEG-200, կարող ազենտը եղել է TEOS-ը, իսկ կատալիզատորը՝ PDMSNH₂: Այս դեպքում ևս սինթեզվել է մատրիցա և կոմպոզիտներ:

Frz-ն ծավալային նմուշներից արտազատվում է մինչև 20 %, թաղանթներից՝ 37 % իսկ ուռչելիությունը կամում է 50-58% (168 ժամում): Նշենք, որ GI-ով նմուշից Frz-ի արտազատումը 58% է (նկ.5), իսկ ուռչելիությունը կազմում է 600%:

Այսպիսով PEG-200 սինթեզված թաղանթների վրա ևս դեղի քիմիական կառուցվածքն ունի իր ազդեցությունը, բայց ավելի քիչ քան GI-ով նմուշների դեպքում, քանի որ և՛ ծավալային նմուշների, և՛ թաղանթների ուռչելիությունը գրեթե նույնն է և թաղանթներից արտազատումը մեծանում է:

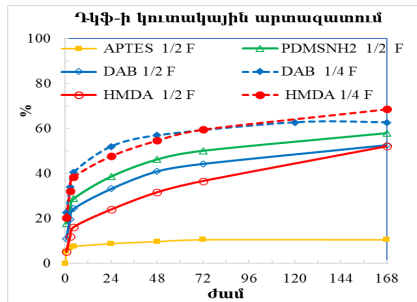


Նկ.5 Ֆրզ կուտակային արտազատման (ա) և ուռչելիության գրաֆիկներ բ) PEG-200-ով (11%): (Frz-0՝ մատրիցա), (Frz 1/2 PEG՝ ծավալային նմուշ), (Frz 1/2 PEG F և Frz 1/4 PEG F՝ թաղանթներ)

Ուսումնասիրվել են նաև տարբեր մոնո- և դիամինների կատալիտիկ հատկությունները **PDMSOH+TEOS+ԴԿՖ** պարունակող համակարգի վրա: Այս դեպքում ևս սինթեզվել են մատրիցաներ և կոմպոզիտներ (մեծ կտորներով), որոնցում Gelest 1 PDMSOH-ը կարվել է կարող ազենտ TEOS-ով, սակայն 5 տարբեր կատալիզատորներով՝ ETA, DAB, HMDA, PDMS-NH₂ և APTEs, որոնց քանակական հարաբերությունները վերցված են հիմնվելով մատրիցաների բաժնում կատարված ուսումնասիրությունների վրա, իսկ կոմպոզիտներում որպես հիդրոֆիլացնող կոմպոնենտ է վերցվել PEG 200:

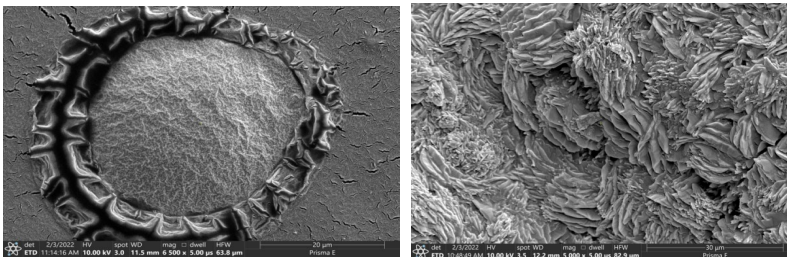
Ստուգվել է ամինի ազդեցությունը (պայմանավորված կառուցվածքային բանաձևով, մոլեկուլային զանգվածով, կատալիզող ամինային խմբերի նյութաքանակներով) առաջին հերթին մատրիցաների կարման ժամանակի վրա և **ԴԿՖ**-ի արտազատման քանակության վրա: Ինչպես երևում է նկար 6-ում պատկերված գրաֆիկից դեղի ամենաբարձր արտազատման քանակությունը

ստացվել են DAB և HMDA ամիններով թաղանթներից, որոնցում PEG 200-ը 20% է:



Նկ.6 Դիֆ. պարունակող TEOS կարող ազենտով և տարբեր ամինային կատալիզատորներով սինթեզված կոմպոզիտներից կուտակային արտազատումը

Կատարվել են ՍԷՄ ուսումնասիրություններ, որոնք հաստատել են, որ սինթեզված կոմպոզիտներն ունեն էականորեն տարբեր մորֆոլոգիա (Նկ. 7):



Նկ.7 APTES-ով և HMDA-ով թաղանթների ՍԷՄ նկարներ

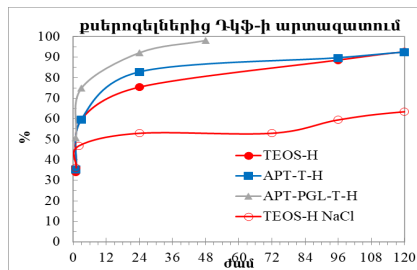
Դիկոֆենակ պարունակող քսերոգելներ

Քանի որ, ուսումնասիրությունների արդյունքում որոշված տարբեր կարող ազենտների անգամ ամենաքիչ քանակությունների դեպքում տեղի է ունենում քանակաչափությունից շեղում, այսինքն և՛ մատրիցաներում, և՛ կոմպոզիտներում, միառժամանակ in situ առաջանում է SiO₂ քսերոգել, ուստի առանձին հետաքրքրություն է ներկայացնում առանձին սինթեզված **Դիֆ** պարունակող քսերոգելների սինթեզը և հատկությունների ուսումնասիրությունը: Իր բյուրեղային կառուցվածքի պատճառով Դիֆ-ը սիլիկոնային համակարգերում և դրանցում առաջացող քսերոգելների վրա հայտնի չէ, թե կոնկրետ ցանցի որ հատվածում կտեղաբաշխվի, իսկ առանձին սինթեզված քսերոգելի դեպքում կառուցվածքի պարզության շնորհիվ ուսումնասիրությունն ինքնին ավելի դյուրին է ստացվել:

Այդ նպատակով սինթեզվել են 4 տարբեր քսերոգելներ՝ 1. **TEOS-H**, որը ստացվել է TEOS-ի ջրային հիդրոլիզով կատալիզատորի (ջրային ամոնիակ) առկայությամբ (Stöber ռեակցիա), 2. **APTES-H**, 3. **APT-T-H (APTES-TEOS)**, 4. **APT-PGI-T-H (APTES-PGL-TEOS-T-H)**, որոնք միմյանցից տարբերվում են

մասնիկների չափերով և ձևերով, բայց ունեն մեկ ընդհանրություն բոլոր մասնիկները ունեն ծակոտկեն կառուցվածք:

APT-PGI-ն (1-[3-ամինոպրոպիլ-բիս(2-հիդրօքսիպրոպօքսի)սիլիլ]օքսիպրոպան-2-ոլ) սինթեզվել է APTES-ի էթօքսի խմբերի տեղակալմամբ 2-հիդրօքսիպրոպօքսի խմբերով $-OCH_2CH(OH)CH_3$: Քսերոգելերի մորֆոլոգիայի տարբերությունն ակնհայտորեն ազդում է փոշիներից արտազատված Dcf -ի քանակությունների վրա (նկ. 8): Սինթեզված քսերոգելերը բացի տրանսդերմալ համակարգերում օգտագործելուց (որպես լցոնիչներ) կարող են օգտագործվել նաև որպես պերօրալ դեղամիջոցներ, ուստի դեղի արտազատման քանակությունը որոշվել է կալիումի ֆոսֆատի բուֆերային լուծույթում ($pH=6.86 Na^+/K^+/H_2PO_4$): Միայն TEOS-H-ի դեպքում է, որ համեմատության համար արտազատման քանակությունը ստուգվել է նաև NaCl-ի 0.9% լուծույթում **APT-PGI-T-H** փոշուց դեղն արտազատվում է ամենաշատ քանակությամբ, ընդ որում սկզբնական ժամերին, ինչը ձևաբանական տարբերության դրսևորում է: **TEOS-H** և **APT-T-H** նմուշների միջև տարբերությունն այնքան էլ էական չէ:



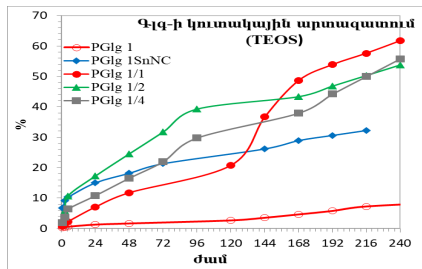
Նկ. 8. Դեֆ-ի կուտակային արտազատում կոմպոզիտային քսերոգելներից

2.3.3. Գանգլերոն պարունակող թաղանթներ

Աշխատանքի այս փուլում ևս վերոնշյալ 4 կարող ազենտներով սինթեզվել են մատրիցաներ: Նախ սինթեզվել է TEOS-ով մատրիցա, որում կարող ազենտի և կատալիզատորի նվազագույն աշխատանքային քանակությունները վերցված են նույնությամբ՝ ինչպես նախորդ երկու դեղերի դեպքում 0.07գ/0.34 մմոլ TEOS և 0.07գ/0.16 մմոլ PDMSNH₂ 1.8գ PDMSOH-ի համար: Հավասարամոլ հարաբերակցության դեպքում 0.6 գ դեղում ազոտի քանակությունը 0,16 մմոլ է, նույնքան է կատալիզատորում ամինային խմբերի նյութաքանակը (գումարային քանակը 0,32 մմոլ): Սակայն դա բավարար չեղավ, որպեսզի մատրիցան կարվեր: Սա կարող է պայմանավորված լինել Գանգլերոնի՝ Glg (II)-ի քիմիական կառուցվածքով, ուստի **Glg 1** նմուշում PDMSNH₂-ի քանակը ավելացվել է և ամինային խմբերի գումարը կազմել է 0,6 մմոլ: Կատալիզատորի քանակության ավելացումը բերել է 10 օրվա ընթացում մատրիցայի կարմանը՝ առաջացնելով սպիտակ, կաշուն, էլաստիկ նմուշ: Սակայն, TEOS-ի և կատալիզատորի

նվազագույն քանակությամբ (0,016 մմոլ PDMSNH₂) համակարգում, GI-ի ներմուծումը հիմնովին փոխում է կոմպոզիտների կարման արագությունը և դեղի արտազատման կինետիկան:

Glg 1/1 կոմպոզիտից Glg -ի արտազատման կուտակային կորը ցույց է տալիս առնվազն երկու կինետիկ շրջաններ (նկ. 11), ընդ որում առաջին 5 օրերի ընթացում դեղի արտազատման քանակությունը ցածր է, սակայն 6-րդ օրը կտրուկ բարձրանում է կազմելով 47%: **Glg 1/2**-ում GI-ի քանակության ավելացումը մինչև 23% փոխում է արտազատման կինետիկան ճիշտ հակառակը: այսպես, մինչև 5 օր, արտազատման արագությունը ավելի բարձր է **Glg 1Sn**-ից և **Glg 1/1**-ից (նկ. 9), այնուհետև այն կտրուկ նվազում է: GI-ի քանակի հետագա աճը (35,4%) **Glg 1/4**-ում հանգեցնում է արտազատման արագության նվազմանը (36%):



Նկ. 9. Տարբեր կարող ազենսներով սինթեզված նմուշների GI-ի կուտակային արտազատումը ա) TEOS- Glg1, Glg1Sn-0%, Glg 1/1-13%, Glg 1/2-23, Glg 1/4 -35% գլիցերին

Կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ դեղի երկարացված արտազատման վրա ազդող գործոններն են՝ դեղամիջոցի բաշխումը հիդրոֆոբ կամ հիդրոֆիլ մասերում կամ միջֆազային մակերևույթի վրա, ցանցի մորֆոլոգիան՝ կախված կարող ազենտի տեսակից և կոմպոզիտի բաղադրիչներից:

2.4. Սիլիցիումի երկօքսիդի քսերոգելների սինթեզը, նիկոտինի և գլիկոլների նկատմամբ դրանց կլանման-արտազատման հատկությունները

Հաշվի առնելով մեր կողմից սինթեզված Դկֆ պարունակող քսերոգելների դեպքում ստացված խոստումնալից արդյունքները աշխատանքի վերջին փուլում, սինթեզել ենք Նիկոտին (Nct) պարունակող քսերոգելներ, որոնք ինչպես Դկֆ պարունակող քսերոգելների դեպքում կարող են օգտագործվել մի քանի նպատակներով, կամ աէրոզոլ գեներացնող սարքերում, կամ էլ որպես լցանյութեր՝ տրանսդերմալ թաղանթների սինթեզի ժամանակ (նիկոտինային թերապիայի համար):

Կիրառվել է սիլիցիումի երկօքսիդի քսերոգելի սինթեզի երկու եղանակ՝ ուլտրաձայնային մշակում և միջֆազային կատալիզ: Սինթեզված բարձր ծակոտկեն և ոչ թունավոր սիլիցիումի օքսիդի քսերոգելները և դրանց

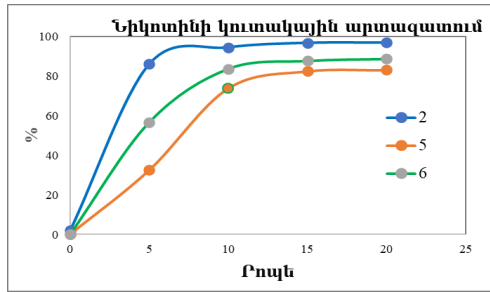
կոմպոզիտները կարող են հետաքրքրություն ներկայացնել տարբեր կենսաբանական ակտիվ միացությունների և դեղամիջոցների երկարացված ազդեցությամբ արտազատման համակարգերում:

Ֆիզիկական սորբցիոն վերլուծությունը ցույց է տվել, որ սինթեզված սիլիցիումի օքսիդի քսերոգելների ծակոտկենությունը զգալիորեն կախված է դրանց պատրաստման եղանակից: Կիտրոնաթթվի առկայությամբ TEOS-ի թթվային հիդրոլիզի դեպքում ստացված սիլիցիումի երկօքսիդի քսերոգելների տեսակարար մակերեսը չափված՝ BET (Brunauer-Emmett-Teller) մեթոդով, ունի ամենաբարձր արժեքը՝ 749 մ²/գ (ուլտրաձայնային մշակում) և 684 մ²/գ (միջֆազային սինթեզ): Հիմնային հիդրոլիզի դեպքում BET մեթոդով չափվող մակերեսի արժեքները զգալիորեն ցածր են՝ 242 մ²/գ (ուլտրաձայնային մշակման համար) և 137 մ²/գ (միջֆազային սինթեզի համար): Վերամշակված և մաքրված առևտրային սիլիկագելի դեպքում BET մեթոդով չափված մակերեսը 277 մ²/գ է: Այս տվյալները ցույց են տալիս սիլիցիումի երկօքսիդի քսերոգելների նմուշների տարբեր մորֆոլոգիական առանձնահատկությունները և դրանցում սիլանոլի և սիլօքսան խմբերի պարունակության տարբեր հարաբերակցությունը, ինչը կարող է նաև հանգեցնել սինթեզված քսերոգելների՝ GI-ի և նիկոտինի նկատմամբ տարբեր սորբցիոն հատկությունների: Սիլիցիումի երկօքսիդի հիման վրա՝ GI և նիկոտին պարունակող քսերոգելեր ստացվել են միափուլ սինթեզով և երկաստիճան սորբցիոն մեթոդով:

Նմուշ №	Սորբենտ (քսերոգել), գ	Նիկոտին, մգ	Գլիցերին, գ	Էթանոլ մլ
Նմուշ 2	1. 0	150	-	3. 0
Նմուշ 5	1. 0	150	2. 0	-
Նմուշ 6	1. 0	150	3. 0	-

Աղյուսակ 2. Քսերոգել երիբազրոնայինը

Նկար 10-ում բերված են առանց GI-ի և GI-ի տարբեր քանակություններով (աղյուսակ 2) սինթեզված նիկոտին պարունակող քսերոգելերից նիկոտինի արտազատման կորերը, որոնցից պարզ է դառնում, որ պոլիոլի քանակության փոփոխմամբ հնարավոր է ապահովել նիկոտինի վերահսկելի արտազատման քանակություն (նկ. 10, կոր 5 և 6):



Նկ. 10. Նմուշներից նիկոտինի արտազատման կինետիկան

Բոլոր ստացված միջոցները (մատրիցաներ, կոմպոզիտներ, թաղանթներ և քսերոգելեր) կարող են հիմք հանդիսանալ տարբեր Ֆիզիոլոգիական ակտիվ միացություններով նշված դեղաձևերը ստանալու համար:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Առաջին անգամ TEOS-ի ածանցյալներ հանդիսացող սիլիցիումի պրոպիլենգլիկոլատը (Si-PGI 7) և սիլիցիումի գլիկոլատն (Si-GI 7) օգտագործվել են ծայրային հիդրօքսիլ խմբով պոլիդիմեթիլսիլօքսանի (PDMSOH) հետ ռեակցիաներում՝ կարված էլաստոմերներ ստանալու նպատակով: Սինթեզվել են սիլիկոնային մատրիցաներ և մինչև 50% պոլիոլներ պարունակող կոմպոզիտներ, որոնք ջերմակայուն են մինչև 250-300 °C, և կարող են կիրառվել աերոզոլ գեներացնող համակարգերում:
2. Սիլիկոնային էլաստոմերների ստացման համար օգտագործվել և ուսումնասիրվել են տարբեր մետաղ և ոչ մետաղ պարունակող վուլկանացնող կատալիզատորներ՝ անագի աղեր, ցածրամոլեկուլային և պոլիմերային ամիններ և դիամիններ:
3. Ստացվել են դիկլոֆենակ և նիկոտին պարունակող պարզ բաղադրությամբ թաղանթներ, որոնք կարող են այլընտրանք հանդիսանալ գոյություն ունեցող բազմաշերտ և բազմաբաղադրիչ թաղանթներին: Ստացվել են Ֆուրազոլիդոն և Գանգլերոն պարունակող թաղանթներ, որոնք ապահովում են դեղերի առավել երկարացված արտազատում:
4. Առաջին անգամ սինթեզվել է APT-PGI՝ 1-[3-ամինոպրոպիլ-բիս-(2-հիդրօքսիպրոպօքսի)սիլիլ] օքսիպրոպան-2-ոլ, որն օգտագործվել է APT-PGL-TEOS-H (H-հիդրոլիզատ) սիլիցիումի երկօքսիդի քսերոգել ստանալու համար: Ցույց է տրվել, որ սինթեզված քսերոգելը, կարճ ժամանակում ապահովում է ֆիզիոլոգիական ակտիվ միացությունների (դեղերի արտազատման բարձր քանակություն):
5. Միափուլ սինթեզով և երկաստիճան սորբցիոն մեթոդով TEOS-ի հիման վրա ստացվել են GI և նիկոտին պարունակող սիլիցիումի երկօքսիդի քսերոգելեր:

Ատենախոսության հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է հետևյալ հրապարակումներում

1. Atabekyan M. L. Effect of hydrophilizing additives on the desorption of furazolidone and diclofenac from silicone-based composites. *Chem. J. Armenia*, **2022**, v. 75 (3-4), p. 333-343.
2. Farmazyan Z. M., Atabekyan M. L., Hakobyan E. H., Shahkhatuni A. G., Arakelova E. R., Grigoryan S. L., Grigoryan, S. G., Topuzyan V. O. Synthesis of silica xerogels based on TEOS and APTES precursors as sorbents for biologically active substances. *Chem. J. Armenia*, **2022**, v. 75 (3-4), p. 321-332.
3. Farmazyan Z.M., Atabekyan M.L., Hakobyan E.H., Hakobyan R.M., Grigoryan S.G. and Topuzyan V.O. Development of methods for the production of silicone membranes. *Chem. J. Armenia*, **2023**, v. 76 (1-2), p. 109-119.
4. Farmazyan Z. M., Atabekyan M. L., Hakobyan R. M., Grigoryan, S. G., Topuzyan V. O. Formation of network structures based on hydroxyl terminated polydimethylsiloxane. *Chem. J. Armenia*, **2021**, v. 74 (3-4), p. 302-321.
5. С.Г.Григорян, Э.А.Акопян, Р.М.Акобян, З.М.Фармазян, М.Л.Атабекян, В.О.Топузян. Синтез ксерогелей диоксида кремния и их сорбционно-десорбционные свойства по отношению к никотину и гликолям. *ЖОХ*, **2023**, т. 93 (8) с. 1281-1291.
6. Фармазян З.М., Атабекян М.Л., Акопян Е.А., Григорян С.Г., Оганесян А.А., Топузян В.О. Синтез и исследование лекарствосодержащих композиционных пленок на основе полидиметилсилоксана. *Некоторые успехи органической и фармацевтической химии. Сборник трудов*, **2023**, с. 207-236.

АТАБЕКЯН МАРИ ЛЁВАЕВНА

ИССЛЕДОВАНИЕ СИНТЕЗА И СОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ КОМПОЗИТОВ НА ОСНОВЕ СИЛИКОНОВЫХ ПОЛИМЕРОВ

РЕЗЮМЕ

Четырехзамещенные глицераты (Si-GI 7) и пропиленгликоляты (Si-PGI 7) тетраэтоксисилана (TEOS) впервые использованы в качестве эффективных сшивателей для получения сшитых силиконовых эластомеров в реакциях с полидиметилсилоксаном с концевыми гидроксильными группами (PDMSOH). Si-GI 7 и Si-PGI 7 синтезированы по методике, описанной в Patent RU2382046C1, 2010. Показано, что, в отличие от ТЭОС, использование этих сшивателей приводит к сокращению времени образования сшитых структур от нескольких дней до нескольких минут. Термогравиметрические исследования Si-GI 7, Si-PGI 7 и матриц на их основе показали, что они термостойки при нагревании до 300°C и могут служить основой композитов, предназначенных для использования при высоких температурах.

Исследовано влияние различных катализаторов (солей олова, низкомолекулярных и высокомолекулярных аминов и диаминов) в реакциях синтеза силиконовых эластомеров. Выявлено, что природа катализатора оказывает существенное влияние на качество и сорбционные свойства силиконовых эластомеров и композитов.

Впервые получены силиконовые композиты с использованием сшивателей Si-GI 7 и Si-PGI 7, способные удерживать до 50-55% низкомолекулярных полиолов (глицерина и 1,2-пропиленгликоля). Термогравиметрические исследования этих композитов показали, что при нагревании до 250-260°C происходит практически полное выделение полиолов, а матрица термоустойчива до 300°C. Исследуемые композиты могут служить «контейнерами» для хранения и выделения никотина и полиолов. Их можно использовать в системах генерации аэрозолей при высоких температурах в ингаляционных устройствах медицинского назначения.

Предложен механизм формирования композитов с различными сшивателями. Начальный этап получения исследуемых композитов включает формирование смеси PDMSOH -полиолы с последующим введением сшивателя, катализатора и других компонентов композита. Смесь глицерина с PDMSOH представляет собой эмульсионную систему, в которой гидрофильный глицерин диспергирован в гидрофобной силиконовой матрице в виде капель различного размера. В этой системе между каплями глицерина и PDMSOH возникает поверхность раздела фаз. Вводимые в эту систему другие компоненты композитов по-разному распределяются в смеси PDMSOH-гликоли в

соответствии с их функциональными группами и гидрофильно-гидрофобным балансом.

Впервые на основе сшивателей Si-PGI 7, Si-GI 7 и Si-GI 4 синтезированы пленки, содержащие диклофенак натрия и никотин, которые могут быть альтернативой уже существующим пластырям, которые имеют сложный многослойный состав.

Впервые синтезированы пленки, содержащие Фуразолидон и Ганглерон, которые обеспечивают пролонгированное высвобождение препарата в течение определенного периода времени.

Проведенные исследования показали, что пленки с Фуразолидоном вместе с антимикробными свойствами обладают также высокой набухаемостью, поэтому могут использоваться в качестве систем поглощения экссудативной жидкости на ожоговых поверхностях.

Поскольку даже при самых малых количествах различных сшивающих агентов в процессе синтеза силиконовых эластомеров происходит отклонение от стехиометрии, в матрицах, также и в композитах одновременно с реакцией сшивания происходит образование ксерогелей диоксида кремния *in situ*, которые могут вносить вклад в сорбцию и десорбцию ФАС из композитов. Поэтому синтез ксерогелей вне силиконовой системы представляет особый интерес.

Синтезированы и исследованы 2 типа ксерогелей.

Ксерогели диоксида кремния на основе TEOS, содержащие глицерин и никотин, полученные методом одностадийного синтеза и двухстадийной сорбции.

Исследована кинетика десорбции никотина при повышенных температурах (200°C) из ксерогелей в зависимости от наличия и количества глицерина. Введением глицерина в ксерогель и варьированием его количества можно влиять на кинетику и количество высвобождаемого никотина.

Ксерогели на основе TEOS и APTES, содержащие Дкф: 1. TEOS-H получен водным гидролизом TEOS в присутствии катализатора (водный аммиак) (реакция Штёбера), 2. APT-T-H (гидролизат смеси APTES и TEOS), 3. APT-PGI-T-H (гидролизат смеси пропиленгликоля APTES и TEOS).

Было показано, что из ксерогеля APT-PGI-T-H Дкф высвобождается в наибольшем количестве (98% в течение 48 часов по сравнению с образцами TEOS-H и APT-T-H).

Все разработанные объекты, полученные в результате проведенных исследований (матрицы, композиты, пленки и ксерогели), могут быть основой для получения лекарственных форм с различными физиологически активными соединениями.

ATABEKYAN MARI LIOVA
STUDY OF SYNTHESIS AND SORPTION PROPERTIES OF COMPOSITES BASED
ON SILICONE POLYMERS

SUMMARY

Tetrastubstituted glycerates (Si-GI 7) and propylene glycolates (Si-PGI 7) of tetralkoxysilane were used for the first time as effective crosslinkers to obtain cross-linked silicone elastomers in reactions with polydimethylsiloxane with terminal hydroxyl groups (PDMSOH). Si-GI 7 and Si-PGI 7 are synthesized according to the method described in RU2382046C1, 2010 patent. It is shown that, in contrast to TEOS, the use of these crosslinkers leads to a reduction in the formation time of crosslinked structures from several days to several minutes. Thermogravimetric studies of Si-GI 7, Si-PGI 7 and the matrix based on them showed that they are heat-resistant up to 300°C and can serve as the basis of composites intended for use at high temperatures.

The influence of various catalysts (tin salts, low-molecular and high-molecular amines and diamines) in the reactions of the synthesis of silicone elastomers was investigated. It is revealed that the nature of the catalyst has a significant influence on the quality and sorption properties of silicone elastomers and composites.

For the first time, silicone composites with the use of crosslinkers Si-GI 7 and Si-PGI 7, capable of holding up to 50-55% of low molecular weight polyols (glycerin and 1,2-propylene glycol) were obtained. Thermogravimetric studies of these composites showed that when heated up to 250-260°C, almost complete release of glycols occurs, and the matrix is heat-resistant up to 300°C. The studied composites can serve as "containers" for the storage and release of nicotine and polyols. They can be used in aerosol generating systems at high temperatures in medical inhalation devices.

The mechanism of formation of composites with different cross-linking agents was put forward. The initial stage of obtaining the studied composites includes the formation of a PDMSOH-glycol mixture followed by the introduction of a crosslinker, catalyst and other components of the composite. The mixture of glycerin with PDMSOH is an emulsion system in which hydrophilic glycerin is dispersed in a hydrophobic silicone matrix in the form of droplets of different sizes. In this system, between the drops of glycerin and PDMSOH, there is a phase interface surface. The other components of the composites introduced into this system are distributed differently in the PDMSOH-glycol mixture in accordance with their functional groups and hydrophilic-hydrophobic balance.

For the first time, films containing Diclofenac sodium and Nicotine were synthesized on the basis of Si-PGI 7, Si-GI 7 and Si-GI 4 crosslinkers, which can be an alternative to existing plasters that have a complex multilayer composition.

APTES-PGI (tris(2'-hydroxypropoxy)-3-aminopropylsilane) was synthesized for the first time, which was used to obtain silicon dioxide xerogels. It is shown that the synthesized xerogels, unlike other xerogels, provide the release of a large and controlled amount of physiologically active compounds (medicines) in a short period of time.

For the first time, films containing Furazolidone and Gangleron were synthesized, which provide prolonged release of the drug during a certain period of time.

Studies have shown that films with Furazolidone, along with antimicrobial properties, also have high swelling properties, and therefore they can be used as systems for absorbing exudative fluid on burn surfaces.

Since even with the smallest amounts of various cross-linking agents during the synthesis of silicone elastomers there is a deviation from stoichiometry, in matrices as well as in composites, simultaneously with the cross-linking reaction, the formation of silica xerogels occurs in situ, which can contribute to the sorption and desorption of physiologically active compounds from composites. Therefore, the synthesis of xerogels outside the silicone system is of particular interest. Two approaches to synthesis of the TEOS-based silica xerogels containing glycerol and nicotine used: one-step synthesis and two-step sorption procedure.

The kinetics of nicotine desorption at elevated temperatures (200°C) from xerogels was studied depending on the presence and amount of glycerol. By introducing glycerol into the xerogel and varying its amount, it is possible influencing the kinetics and amount of the released nicotine.

The xerogels based on TEOS and APTES containing Dcf synthesized as follows: 1) TEOS-H obtained by aqueous hydrolysis of TEOS in the presence of aqueous ammonia (Stöber reaction), 2) APT-T-H (hydrolyzate of TEOS and APTES mixture), 3) APT-PGI- T-H (hydrolyzate of TEOS and APTES propylene glycolate mixture). Studies have shown that from the APT-PGI-T-H xerogel Dcf release occurs in the greatest amount (98% within 48 hours compared to the TEOS-H and APT-T-H samples).

All the developed products synthesized as a result of the present research (matrices, composites, films and xerogels) can be the basis for obtaining medicine forms with various pharmaceutical active ingredients.

