
КОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

УДК 67.014+678

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА СИЛИКОНОВЫХ КОМПОЗИТОВ, СОДЕРЖАЩИХ НИКОТИН¹

© С. Г. Григорян, Э. А. Акопян, Р. М. Акобян, М. Л. Атабекян,
В. О. Топузян, З. М. Фармазян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН
Республики Армения, Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мндояна,
Армения, 0014, г. Ереван, пр. Азатутян, д. 26
E-mail: grigstepan@yahoo.com

Поступила в Редакцию 2 июля 2024 г.

После доработки 5 марта 2025 г.

Принята к публикации 5 марта 2025 г.

Синтезированы силиконовые композиты, содержащие глицерин, 1,2-пропиленгликоль и никотин в качестве модельного физиологически активного соединения. В качестве сшивывающих агентов полидиметилсилоксана с концевыми гидроксильными группами исследованы и сравнены три тетрааллоксисилана: тетраэтоксисилан, тетра(2,3-дигидроксипропокси)силан и тетра(2-гидроксипропокси)силан. Найдено, что в указанном ряду скорость сшивания возрастает. Осуществлен синтез гибридных силиконовых композитов с ксерогелями диоксида кремния, содержащими в своем составе глицерин, 1,2-пропиленгликоль и никотин. Композиты получены одностадийным синтезом из полидиметилсилоксана с концевыми гидроксильными группами и избытком тетраэтоксисилана в результате параллельно протекающих реакций отверждения линейного силикона и гидролиза тетраэтоксисилана с образованием ксерогеля диоксида кремния. Обменной реакцией тетраэтоксисилана с эквимолярными количествами глицерина и 1,2-пропиленгликоля синтезировано новое производное силана бис(2,3-дигидроксипропокси)бис(2-гидроксипропокси)силан, являющееся сшивателем для линейного силикона. При сшивке в присутствии реакционной воды одновременно образуются ксерогель диоксида кремния и оба гликоля. Полученные композиты могут служить «контейнерами» для хранения и выделения никотина и гликоля, которые потенциально могут быть использованы в виде трансдермальных никотинсодержащих пластырей и в аэрозоль генерирующих системах, например, в электронных курительных устройствах.

Ключевые слова: силикон; никотин; глицерин; 1,2-пропиленгликоль; тетрааллоксисиланы; ксерогель диоксида кремния

DOI: 10.31857/S0044461825010063; EDN: LJOAJG

Известно, что силиконовые полимеры (полисилоксаны) обладают такими свойствами, как высокая термостойкость, эластичность, высокая гидрофобность, низкая поверхностная активность, нетоксичность,

¹ Дополнительные материалы доступны в электронном виде по DOI статьи: 10.31857/S0044461825010063

биосовместимость, биостабильность, что позволяет широко применять их на практике для технических и биомедицинских целей как при низких, так и при высоких температурах [1–4]. Свойства силиконовой матрицы (эластичность, способность к набуханию, сорбционная/десорбционная способность) существенно зависят от топологии полимерной сетки и

морфологии силиконовой системы, которые также в значительной степени ответственны за адсорбцию биологически активных соединений и их высвобождение. В качестве носителей биологически активных соединений используют как готовые двухкомпонентные полисилоксановые композиты (Sylgard 184 и S184, Dow Corning) на основе полидиметилсилоксана с концевыми винильными группами [3, 5], так и эластомеры, которые синтезируют из линейных силиконов с концевыми гидроксильными группами в присутствии сшивающих агентов и различных катализаторов низкотемпературной вулканизации [1, 2, 4]. Наиболее эффективными являются катализаторы вулканизации силиконов при комнатной температуре, содержащие платину и олово [6–8]. Оловосодержащие катализаторы использовались нами для вулканизации полидиметилсилоксана с концевыми гидроксильными группами (ПДМС-ОН) при комнатной температуре, сшитого с помощью тетраэтоксисилана (ТЭОС) [8]. Были получены силиконовые эластомеры различных форм и размеров, тонкие пленки и мембранны, в том числе мембрана типа Януса. Также предложен простой способ изготовления высокопрозрачных гидрофобных тонких силиконовых мембран на основе ПДМС-ОН с использованием технологии Floating-on-Water (FoW) — формирование мембран на поверхности воды [8]. ТЭОС в результате гидролиза может участвовать как в сшивании ПДМС-ОН, так и в дальнейших реакциях поликонденсации, приводящих к образованию распределенных в силиконе наночастиц ксерогеля диоксида кремния [7]. В опубликованной нами работе [9] высокопористый ксерогель диоксида кремния, полученный водно-аммиачным гидролизом ТЭОС как при ультразвуковому воздействии, так и в условиях межфазного катализа, способен адсорбировать и удерживать никотин и значительные количества глицерина.

В качестве сшивающих агентов ПДМС-ОН при получении силиконовых матриц кроме ТЭОС нами впервые были исследованы два тетрааллоксисилана, являющиеся аналогами ТЭОС: Si-GL — тетра(2,3-дигидроксипропокси)силан и Si-PGL — тетра(2-гидроксипропокси)силан [10]. Последние два соединения получены по известной методике реакции тетраэтоксисилана с глицерином и пропиленгликолем [11]. Металлсодержащие катализаторы — дибутилдилуарат и 2-этилгексаноат олова наиболее широко используются в качестве катализаторов вулканизации ПДМС-ОН при комнатной температуре [6–8]. В работе [4] для синтеза силиконовой матрицы в качестве катализатора вулканизации ПДМС-ОН при комнатной температуре использовался первичный аминполиди-

метилсилоксан с бисаминопропильными концевыми группами (ПДМС-NH₂) и исследовалось высвобождение никотина из силиконовой матрицы. Было показано, что линолевая кислота изменяет внутреннюю морфологию синтезированного силиконового эластомера, содержащего гидрофилизирующий компонент — полиэтиленоксид (ПЭО). Последствием этого изменения стало изменение распределения гидрофильных доменов ПЭО/никотин внутри силиконовой матрицы и способность *in vitro* контролировать скорость высвобождения никотина. Изучена взаимосвязь между вспомогательными веществами, морфологией силикона и профилем высвобождения никотина. В работе [12] описывается получение композита в виде мембраны на основе силиконовой основы Sylgard 184, содержащей глицерин и гидрохинон. Было показано, что размер доменов глицерина и толщина мембраны могут влиять на процесс высвобождения гидрохинона. Установлено, что глицерин, введенный в силиконовую матрицу, играет роль по-рообразователя, придающего матрицам пористую структуру [10, 12]. Исследованы принципы создания матриц, способных доставлять активное вещество с контролируемой скоростью.

Целью работы — получение силиконовых композитов, содержащих никотин и гликоли (глицерин и 1,2-пропиленгликоль), исследование структурных особенностей полученных композитов и профилей низкотемпературного и высокотемпературного высвобождения никотина и гликолов для потенциального использования их в качестве никотиновых пластырей, а также в высокотемпературных никотин генерирующих системах в составе аэрозольных смесей с глицерином и 1,2-пропиленгликолем в качестве носителей в электронных курительных устройствах.

Экспериментальная часть

В работе использовали линейные полисилоксаны — ПДМС-ОН различной молекулярной массы (ММ), приобретенные в Gelest Inc.: реагент DMS-S31, вязкость 1000 сСт, ММ 26 000; реагент DMS-S32, вязкость 2000 сСт, ММ 36 000; реагент DMS-S33, вязкость 3500 сСт, ММ 43 500; реагент DMS-S35, вязкость 5000 сСт, ММ 49 000; ПДМС-NH₂: реагент DMS-A11, вязкость 10–15 сСт, ММ 850–900; реагент DMS-A21, вязкость 100–120 сСт, ММ 5000. Также были использованы полисилоксаны, приобретенные в Sigma-Aldrich: ПДМС-ОН, вязкость 2550–3570 сСт; ПДМС-NH₂, вязкость 50 сСт, ММ 2500. Полисилоксаны использовались в готовом виде, без предварительной очистки.

Тетраэтоксисилан (ТЭОС, 98%, Sigma-Aldrich), 3-аминопропилтриэтоксисилан (АПТЭС, 98%, Gelest Inc.), (-)-никотин (99%, Sigma-Aldrich), (-)-никотина дигартрат (95%, Cayman Chemicals), глицерин (99.5%, Sigma-Aldrich), 1,2-пропиленгликоль (99.5%, Sigma-Aldrich), дибутилдилаурат олова, 95% и бис(2-этилгексаноат) олова, 92.5–100% (Sigma-Aldrich) использовали в готовом виде. Этиловый спирт технический ректифицированный (96%), аммиак водный ч.д.а. (25%), и *d*-винная кислота ч.д.а. (99%) были приобретены в ООО «Медисар». Для приготовления 0.1 н раствора H₂SO₄ использовали 0.1 н стандарт-титр серной кислоты (АО «Уралхиминвест»). Физиологический раствор (0.9%-ный раствор NaCl) готовили растворением 9 г NaCl (х.ч., ООО «РЕАХИМ») в 1 л дистиллированной воды (дистиллятор Z-5Z, Nanjing Everich Medicare Import & Export Co.Ltd).

Термогравиметрический анализ в сочетании с масс-спектрометрией (ТГ-МС) проводили на термоанализаторе Netzsch STA 449 F5 Jupiter. Образцы весом от 10 до 20 мг помещали в алюминиевый тигель емкостью 100 мкл (Mettler Toledo) и нагревали со скоростью 5 или 10 град·мин⁻¹ в атмосфере гелия (ООО «Газпром переработка»), подаваемого в термоанализатор из баллона (чистота 99.999%) со скоростью 30 мл·с⁻¹ при давлении 0.5 атм. По данным анализа определяли потерю массы образца (кривая ТГ), характерные фрагменты при термическом разложении компонентов в виде ионов (данные МС), а по площади, ограниченной кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (кривая ДСК), определяли эндотермическую энергию разложения образца. ЯМР ¹H (300 МГц) и ¹³C (75 МГц) регистрировали на приборе Varian Mercury-300, растворитель D₂O (99% для ЯМР спектроскопии, Sigma-Aldrich), внутренний стандарт — тетраметилсиликат (TMS, 99.9%, Sigma-Aldrich). Снимки сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) пленок получены на приборе Prisma E SEM (ThermoFisher). Десорбцию никотина в приготовленный 0.9%-ный раствор хлорида натрия определяли спектрофотометрически на спектрометре Cary 100 UV-Vis Agilent при длине волн 259 нм. Измерения поверхностных напряжений ПДМС-ОН, ПДМС-NH₂, ТЭОС, Si-GL и Si-PGL проведены на приборе CAM 101 (KSV Instruments Ltd). Mass-спектральный анализ (Ionization_Electrospray negative ES-) проводили на приборе Waters Xevo G3 qTOF.

Синтез бис(2,3-дигидроксипропокси)бис(2-гидроксипропокси)силикана. В трехгорлую колбу, снабженную термометром, механической мешалкой, капельной воронкой, насадкой Вюрца с термометром, соединен-

ной с прямым холодильником Либиха и приемной колбой, помещали 10.4 г (0.05 моль) ТЭОС. Колбу нагревали, когда температура достигла 120°C, в течение 1 ч приkapывали смесь 9.2 г (0.1 моль) глицерина и 7.6 г (0.1 моль) 1,2-пропиленгликоля, отгоняли образующийся при обменной реакции этанол. Реакция завершалась через 21 ч (прекращение отгонки этанола). Выход производного силана — бис(2,3-дигидроксипропокси)бис(2-гидроксипропокси)силикана (Si-GL-PGL) без учета потерь на стенках колбы составил 15.3 г (теоретически 18.0 г), Si-GL-PGL представлял собой вязкую, прозрачную и бесцветную жидкость.

Синтез композитов. Определенные количества ПДМС-ОН и гликоля тщательно перемешивали при комнатной температуре в течение 4–5 мин, затем добавляли сшивающие агенты (табл. 1), вновь тщательно перемешивали в течение 4–5 мин, затем последовательно добавляли определенные количества никотина и катализатора, вновь перемешивали 2–3 мин. Образцы оставляли при комнатной температуре для формирования сшитых образцов. Время формирования однородных, сшитых силиконовых композитов зависит от применяемого сшивающего агента и катализатора вулканизации.

Синтез композита на основе бис(2,3-дигидроксипропокси)бис(2-гидроксипропокси)силикана (Si-GL-PGL). В стеклянный бюкс емкостью 10 мл помещали 5 г производного силана, 1 г ПДМС-ОН, 50 мг никотина, смесь тщательно перемешивали и вводили 0.3 г дистиллированной воды (табл. 1, образец 1.9). Смесь мгновенно затвердевала (отверждалась) с образованием 6.3 г гибридного композита в виде легко крошащейся таблетки белого цвета.

Десорбцию никотина из образцов, полученных и хранившихся при комнатной температуре, определяли спектрофотометрически в солевом растворе (0.9% NaCl) при длине волны 259 нм. Из каждого образца композита вырезали по три кусочка весом 0.05–0.1 г и помещали в 2 мл солевого раствора в пробирку Эппendorфа. Через определенные интервалы времени растворы отбирали и определяли в них количество десорбированного никотина, а в пробирки заливали свежую порцию раствора NaCl. Процент десорбированного никотина рассчитывался как среднее из трех измерений относительно количества никотина в образце. В течение всего времени теста на высвобождение никотина образцы выдерживались в термостате при 37–38°C. С целью определения количеств десорбированных гликолов и никотина из композитов при комнатной температуре было проведено сравнительное исследование этих образцов по

Таблица 1
Синтез гибридных силикон-ксерогелевых композитов

Образец	Состав смеси для синтеза композитов*	Содержание никотина в композите от загруженного количества через 24 ч после сушки		Условия сушки и продувка в потоке воздуха
		мг	%	
1.1	ПДМС-ОН 3.56 г, ТЭОС 10.35 г, никотин 450 мг, глицерин 13.66 г, вода 3 мл, NH ₄ OH (10%) 2.4 мл, дибутилдилаурат олова 15 мг	423.9	94.2	Сушка 4 ч в вакууме. Продувка воздухом при 180°C
1.2	ПДМС-ОН 3.56 г, ТЭОС 10.35 г, никотин 450 мг, глицерин 6.93 г, 1,2-пропиленгликоль 6.93 г, вода 3 мл, NH ₄ OH (10%) 2.4 мл, дибутил дилаурат олова 15 мг	390.4	86.75	Сушка 4 ч в вакууме. Продувка воздухом при 160°C
1.3	ПДМС-ОН 3.56 г, ТЭОС 10.35 г, никотин 450 мг, глицерин 6.93 г, 1,2-пропиленгликоль 6.93 г, вода 3 мл, NH ₄ OH (10%) 2.4 мл, ПДМС-NH ₂ 0.5 г	370.8	82.4	Сушка 4 ч в вакууме. Продувка воздухом при 180°C
1.4	ПДМС-ОН 3.56 г, ТЭОС 10.35 г, никотин 450 мг, глицерин 6.93 г, 1,2-пропиленгликоль 6.93 г, вода 3 мл, NH ₄ OH (10%) 2.4 мл, ПДМС-NH ₂ 0.5 г	370.8	82.4	Сушка 4 ч в вакууме. Продувка воздухом при 160°C
1.5	ПДМС-ОН 2.6 г, ТЭОС 10.35 г, никотин 450 мг, глицерин 6.93 г, 1,2-пропиленгликоль 6.93 г, вода 5.4 мл, ПДМС-NH ₂ 0.3 г	378	84.0	Сушка 4 ч в вакууме. Продувка воздухом при 180°C
1.6	ПДМС-ОН 2.6 г, ТЭОС 10.35 г, никотин 450 мг, глицерин 6.93 г, 1,2-пропиленгликоль 6.93 г, вода 5.4 мл, ПДМС-NH ₂ 0.3 г	378	84.0	Сушка 4 ч в вакууме. Продувка воздухом при 160°C
1.7	АПТЭС 2.83 г, ТЭОС 6.58 г, ПДМС-ОН 3.46 г, глицерин 4.6 г, 1,2-пропиленгликоль, 4.6 г, вода 7 мл, никотин 340 мг	328.4	96.6	Сушка 4 ч в вакууме. Продувка воздухом при 180°C
1.8	АПТЭС 2.83 г, ТЭОС 6.58 г, ПДМС-ОН 3.46 г, глицерин 4.6 г, 1,2-пропиленгликоль, 4.6 г, вода 7 мл, никотин 340 мг	328.4	96.6	Сушка 4 ч в вакууме. Продувка воздухом при 160°C
1.9	Si-GL-PGL 5 г, ПДМС-ОН 1 г, никотин-500 мг, вода 0.5 мл	447.0	89.4	Продувка воздухом при 160°C
1.10	Si-GL-PGL 5 г, ПДМС-ОН 1 г, никотин 500 мг, вода 0.5 мл	447.0	89.4	Продувка воздухом при 180°C

* ПДМС-ОН, ММ 26 000.

следующей методике. Пробу массой 0.14–0.15 г помещали в стакан, добавляли 15 мл дистиллированной воды и перемешивали в течение 30 мин магнитной мешалкой при 50°C, затем раствор отбирали, добавляли еще 15 мл воды и продолжали перемешивание 30 мин, затем добавляли еще 30 мл и перемешивали 60 мин. Общий объем раствора составлял 60 мл. В нем определяли содержание никотина по данным УФ-спектрофотометрии. Для оценки количества глицерина, десорбированного после обработки водой,

образец высушивали фильтровальной бумагой и взвешивали, затем оставляли при комнатной температуре (25–28°C) до достижения постоянной массы.

Десорбцию никотина из полученных образцов в виде аэрозольной смеси с глицерином проводили в стендовых испытаниях в воздушном потоке (скорость потока 1 л·мин⁻¹) при 200°C. Образцы были взяты в количестве ~0.5 г и точно взвешены на аналитических весах ВЛР 200 г (2-й класс точности). Для стендовых испытаний была собрана установ-

ка, состоящая из электропечи СУОЛ-0.25 1.1/12МР мощностью 600 Вт и напряжением 128 В, в которую была вставлена стеклянная трубка для размещения испытуемого образца; воздух подавался с помощью мини-компрессора. После нагревания в течение 5, 10, 15 и 20 мин образцы извлекали из печи, взвешивали на аналитических весах для точного определения потери массы (гликоль + никотин) и перемешивали в 100 мл 0.9%-ного раствора NaCl на магнитной мешалке в течение 1 ч при комнатной температуре для спектрофотометрического определения количества остаточного никотина в образце при длине волны $\lambda = 259$ нм и пересчитывали на количество высвобожденного никотина.

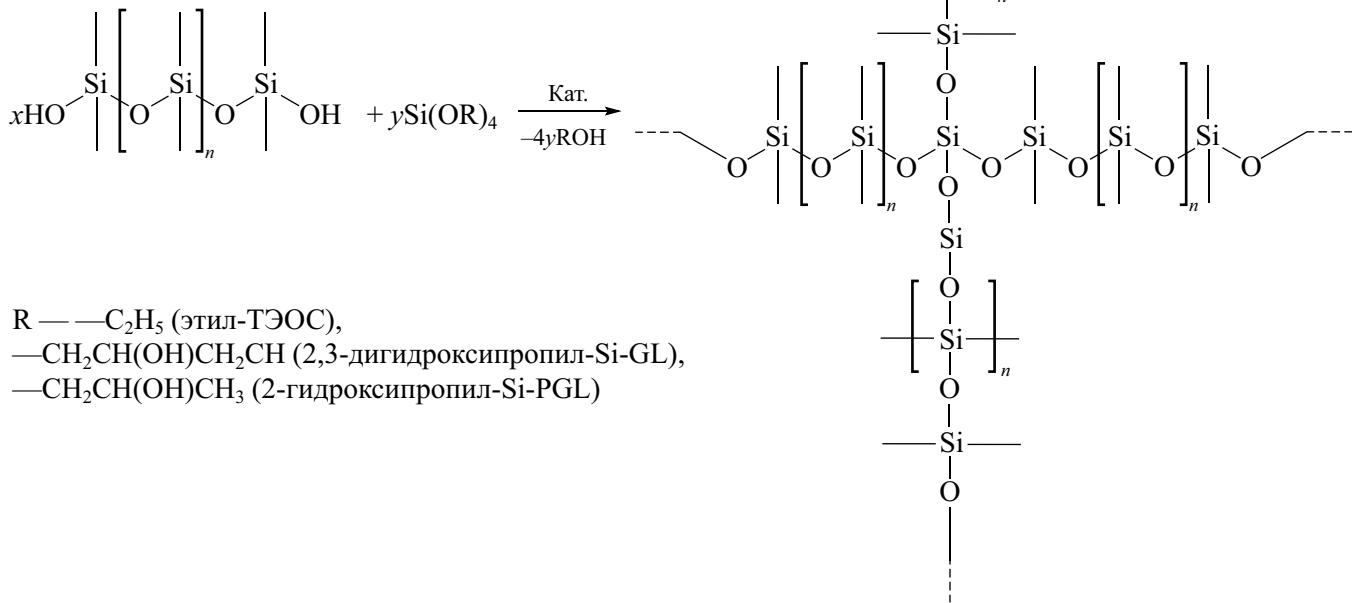
Обсуждение результатов

Синтез силиконовых композитов, содержащих гликоли и никотин. Синтезированы композиты на основе ПДМС-ОН, содержащие в своем составе глицерин (ГЛ) и 1,2-пропиленгликоль (ПГЛ) и в качестве модельного физиологически активного соединения

(ФАС) никотин. Гликоли являются гидрофилизирующими и порообразующими компонентами для гидрофобной силиконовой матрицы, повышающими растворимость ФАС. В качестве сшивающих агентов ПДМС-ОН (см. схему) исследованы три тетрааллоксисилана: ТЭОС — тетраэтоксисилан, Si-GL — тетра(2,3-дигидроксипропокси)силан и Si-PGL — тетра(2-гидроксипропокси)силан, сравнены их свойства при получении вышеуказанных композитов. В качестве вулканизующих катализаторов исследовали дубитидилаурат олова (ДБДЛО) и полидиметилсилоксан с бисаминопропильными концевыми группами (ПДМС-NH₂). Синтезировано несколько серий композитов с использованием различных сшивающих агентов, эти серии имеют следующие краткие обозначения: ТЭОС-А, Si-GL-Б и Si-PGL-В.

Для синтезированных композитов изучили особенности их формирования в зависимости от состава, влияния гидрофилизующего компонента (ГЛ и ПГЛ или их смеси), термическую стабильность полученных образцов методом термогравиметрического анализа (ТГ-МС), профили высвобождения никотина и

Схема



гликоля из синтезированных композитов при пониженных (температура тела, 37–38°C) и повышенных температурах (200°C).

В ряду силиконовых эластомеров серии А, синтезированных со сшивателем ТЭОС, композиты различаются по количеству и соотношению содержащихся в них гликолей (табл. 2).

Из данных табл. 2 следует, что максимальное количество адсорбированного глицерина в композите А1 составляет 30%, в А4 — 48%. Однако частичная замена ГЛ на ПГЛ в образце А1 способствует увеличению общего количества адсорбированных гликолей до 40% (образец А2). В случае ДБДЛО, обеспечивающего более высокую скорость вулканизации силикона, емкость композита А3 по отношению к глицерину составляет 32%. Однако, как оказалось, 1,2-пропиленгликоль плохо сочетается с этим катализатором вулканизации, в том числе в смеси с глицерином. Процессы формирования композитов значительно отличаются. В образцах А1 и А4 через 12 ч после загрузки ингредиентов формируется сшитая система с эластичной структурой, выделяющая глицерин при нажатии, однако через 48 ч образуется плотная, однородная сшитая система, и при надавливании глицерин не отслаивается ни с поверхности образцов, ни с их горизонтальных и вертикальных срезов. Визуальные наблюдения показывают, что после частичной сшивки в образцах медленно формируются внутренние структуры, возможно, за счет образования дополнительных связей с последующим распределением глицерина по доменным ячейкам или частицам дисперсии, образованным самим гидрофильным глицерином, и после окончательного формирования структуры композита глицерин не отслаивается и отсутствует на срезах образцов. Введение ПГЛ в состав композитов существенно увеличивает как суммарную емкость силиконовой матрицы по отношению

к гликолям, так и скорость отверждения матрицы, что, вероятно, также способствует более быстрому установлению равновесия и в итоге положительно влияет на стабильность всей системы. Композиты получены в виде пленок и плотных, эластичных, легко режущихся таблеток (Дополнительные материалы, рис. S1).

На рис. S2 (Доп. материалы) представлены снимки сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) композитов А4. В композите А4 с 41.0 мас% глицерина (рис. S2, а) преимущественно наблюдаются поры размером ~10–30 мкм. Увеличение количества глицерина до 48.0% изменило морфологию образца [А4 (рис. S2, б)] в результате образования большего количества микрокапель глицерина.

На рис. 1 приведены СЭМ снимки образцов, в которых часть глицерина заменена на ПГЛ. Изменяются в основном размеры пор и их диапазон. При общем количестве суммы гликолей 41.0 мас% повышение доли ПГЛ приводит к появлению пор большего размера и увеличению их количества.

На рис. S3 (Доп. материалы) представлены СЭМ снимки композита А3, на которых видна развитая пористая структура композита с размером пор от 1 до 20 мкм.

Для исследования сетчатой структуры композитов были проведены исследования полых образцов с помощью СЭМ. Для этого образцы А4 и А5 (70/30) продували потоком воздуха при 300°C в течение 1.5 ч для удаления ГЛ и ПГЛ, затем образцы промывали этанолом в аппарате Сокслета и сушили в вакуум-сушильном шкафу. СЭМ снимки, приведенные на рис. S4 (Доп. материалы), показывают существенную разницу в структуре полых образцов.

С целью изучения влияния структуры композита на десорбцию глицерина, пропиленгликоля и никотина при 37–38°C было проведено сравнитель-

Таблица 2
Синтез композитов серии А

Образец*	ПДМС-ОН, мас%	Гликоль, мас%	ТЭОС, мас%	ПДМС-NH ₂ , мас%	Никотин, мас%
А1	73.0–53.0	ГЛ, 20.0–30.0	2.7–7.7	2.6–8.0	1.7–1.3
А2	73.0–53.0	ГЛ + ПГЛ, 20.0–40.0	2.7–7.7	2.6–8.0	1.7–1.3
А3	57.9	ГЛ, 32.2	8.1	Sn-кат. ДБДЛО,** 0.3	1.5
А4	70.0–41.0	ГЛ, 23.0–48.0	2.7–4.5	2.6–5.5	1.7–1.0
А5	46.3–38.7	ГЛ + ПГЛ, 38.6–48.5	6.7–5.6	7.2–6.2	1.2–1.0

* А1, А2, А3 — ПДМС-ОН, ММ 36 000, вязкость 2000 сСт; ПДМС-NH₂, ММ 850–900, вязкость 10–15 сСт; ПДМС-ОН, ММ 36 000, кат. ДБДЛО; А4, А5 — ППМС-ОН, вязкость 2550–3570 сСт; ПДМС-NH₂, вязкость 50 сСт, ММ 2500.

** ДБДЛО — дибутилдилаурат олова.

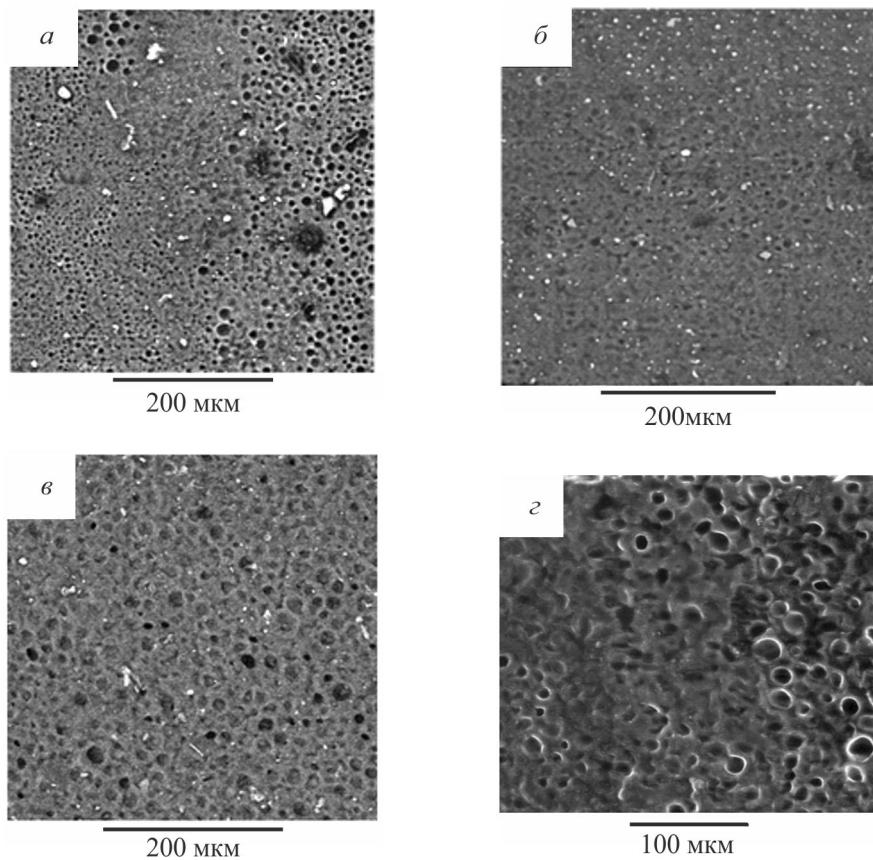


Рис. 1. СЭМ снимки образцов А, содержащих смесь глицерина и пропиленгликоля.

a — сумма гликолей 41.0 мас% при массовом соотношении пропиленгликоль/глицерин 10/90, размер пор ~5–10 мкм; *b* — сумма гликолей 41.0 мас% при массовом соотношении пропиленгликоль/глицерин 30/70, размер пор ~5–20 мкм, наблюдается более широкий разброс в сравнении с образцом *a*; *c* — сумма гликолей 41.0 мас% при массовом соотношении пропиленгликоль/глицерин 50/50, размер пор ~10–20 мкм, но в основном присутствуют большие поры; *d* — сумма гликолей 48.5 мас% при массовом соотношении пропиленгликоль/глицерин 10/90, размер пор ~10–20 мкм.

ное исследование образцов композитов; содержание никотина определяли спектрофотометрически. На рис. 2, *a* представлены кривые десорбции никотина из композитов серии А в 0.9%-ном растворе NaCl при комнатной температуре. Как видно из рисунка, частичная замена ГЛ на ПГЛ приводит к увеличению высвобождения никотина. Из композита А1 только с глицерином выделяется до 50% никотина в первые 24 ч, и далее это количество практически не изменяется, добавление к глицерину до 30% ПГЛ приводит к резкому увеличению количества высвобождаемого никотина, что, вероятно, обусловлено структурными особенностями композита. Однако при частичной замене в композитах ГЛ на ПГЛ (образцы А5/10 и А5/30) количество высвобожденного никотина после 10 мин нагревания при 200°C становится практически одинаковым во всех образцах, включая образец А4 с глицерином, и составляет 92–95% (рис. 2, *b*).

Тест на высвобождение никотина в физиологический раствор из образцов, полученных с дибутилдилауратом олова, показал, что образец с солями никотина — дитартратом никотина (Доп. материалы, рис. S5, кривая 1) и образец с дитартратом никотина, синтезированным *in situ* из никотина и *d*-винной кислоты (кривая 2) (последний обладал более высокой емкостью по отношению к глицерину — 40.4 мас%), продемонстрировали более высокую (от 40 до 80%) скорость высвобождения никотина при 200°C из аэрозольной смеси с глицерином, чем образец, полученный с никотином [(S)-3-(1-метил-2-пирролидинил)пиридин] и с тем же катализатором вулканизации (рис. S5, кривая 3). Последний образец в практическом отношении показал медленное и, возможно, более контролируемое высвобождение никотина из композитного сорбента.

Изучались физико-механические свойства композитов А1–А3. Из каждого образца вырезали полоски

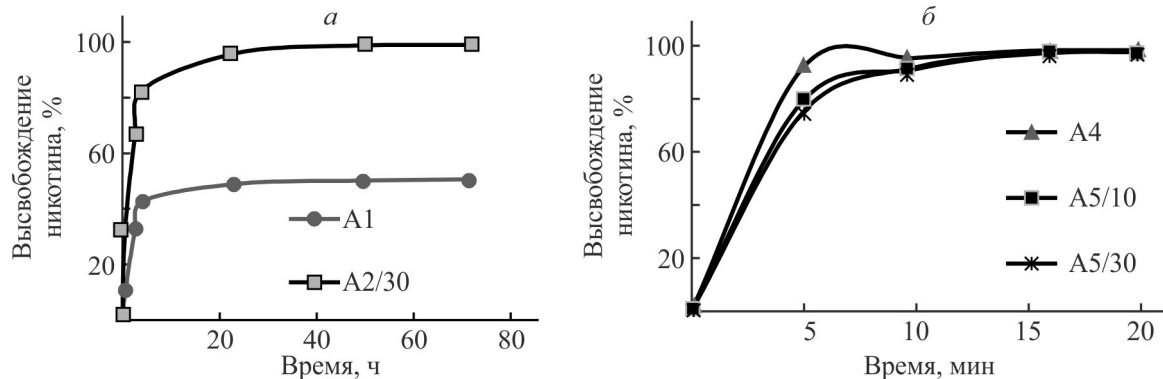


Рис. 2. Кинетика высвобождения никотина в ряду композитов серии А при 37–38°C (а) и из аэрозольной смеси при 200°C (б).

а) А1 — глицерин — 30.0 мак%, А2/30 — сумма гликолей 40.0 мак%, соотношение пропиленгликоль/глицерин 30/70 мак%;
б) А4 — глицерин — 41.0%, А5/10 — сумма гликолей 41.0%, соотношение пропиленгликоль/глицерин 10/90 мак. ч.,
А5/30 — сумма гликолей 41.0%, соотношение пропиленгликоль/глицерин 30/70 мак. ч.

определенного размера. Определены относительное удлинение образцов (модуль Юнга E) и прочность образцов на сдвиг F (Доп. материалы, табл. S1). Из полученных данных следует, что образец А1 имеет более высокую механическую прочность (модуль Юнга $E = 1540.6$ Па, прочность образца на сдвиг $F = 64$ кгс).

Закономерности синтеза и свойства композитов, содержащих ГЛ и никотин, были исследованы на образцах серии Б, синтезированных со сшивающим агентом Si-GL. При приготовлении композитов с Si-GL помимо глицерина, добавленного в состав композита, в конечном сшитом композите присутствует еще и глицерин, образующийся в результате взаимодействия сшивающего агента и гидроксильных групп ПДМС-ОН. Уменьшив количество аминного катализатора до 3.5% и увеличив количество сшивателя до 6.7%, синтезировали устойчивые композиты, в которых общее количество глицерина составляет 41% (табл. 3).

Стабильные композиты Б2 и Б3 с молекулярными массами 36 000 и 43 500, синтезированные с исполь-

зованием линейных силиконов, формируются уже через 1.5 ч после загрузки ингредиентов. На рис. 3 приведены кривые выделения никотина из композитных образцов Б2 и Б3 в 0.9%-ном растворе NaCl при 37–38°C.

Как видно из рисунка, на величину десорбции никотина в определенной степени влияют ММ обра-

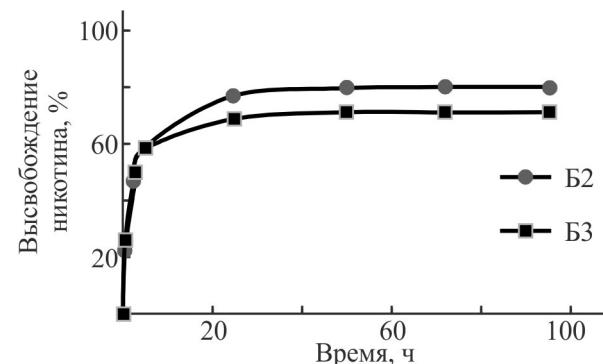


Рис 3. Кумулятивное высвобождение никотина при 37–38°C из композитов Б2 и Б3, синтезированных со сшивателем Si-GL.

Таблица 3
Синтез силиконовых композитов серии Б со сшивателем Si-GL

Образец*	ПДМС-ОН		Глицерин		Si-GL		ПДМС-NH ₂		Никотин	
	г/ммоль	мак%	г/ммоль	мак%	г/ммоль	мак%	г/ммоль	мак%	г/ммоль	мак%
Б2	3.6/0.083	48.3	3/32.6	40.2	0.5/0.76	6.7	0.27/0.3	3.6	0.09/0.56	1.2
Б3	4.35/0.1	49.0	3.6/39.1	40.8	0.6/0.91	6.7	0.32/0.35	3.6	0.1/0.62	1.1

* Б2 — ПДМС-ОН с ММ 36 000 и ПДМС-NH₂ с ММ 900 отвердился через 1.5 ч, плотный образец, из образца глицерин не выделяется; Б3 — ПДМС-ОН с ММ 43 500 и ПДМС-NH₂ с ММ 900 отвердился через 40 мин, плотный образец, из образца глицерин не выделяется.

цов. Из композита Б2 высвобождается 77% никотина через 24 ч. Количество десорбированного через 24 ч никотина из композита Б3 ниже — 67%.

Из полученных данных следует, что использование Si-GL в качестве сшивающего агента для ПДМС-ОН влияет на скорость отверждения и структуру композита, а также на кинетику высвобождения никотина и глицерина из композитов.

Закономерности синтеза и свойства композитов, содержащих глицерин и никотин, были исследованы на серии В, синтезированной со сшивающим агентом Si-PGL. В табл. 4 приведен состав композитов и мольное количество ингредиентов.

В случае образца В2 оптимальные количества сшивателя и катализатора составляют 2.1 и 1.4%, что обеспечивает получение полностью сшитого образца через 1 ч. Важно отметить, что если в случае сшивателя ТЭОС отверженный образец без отслаивания глицерина окончательно формируется через 48 ч, то в композитах, синтезированных с Si-GL и Si-PGL, глицерин не отслаивается после 1–1.5 ч и полученные образцы стабильны.

Проведено сравнение влияния ММ ПДМС-ОН на скорость образования композита. Для этого были синтезированы образцы В3/1 и В4 с ММ 49 000, В3 с ММ 43 500, проведено их сравнение с В 2/2 с ММ 36 000 и выяснено, что факторы, связанные с молекулярными массами исходных силиконов, также не влияют на скорость формирования композитов: сшивка в них происходит так же быстро, как и в случае В2/2. Во всех образцах использовался аминный катализатор ПДМС-NH₂ с ММ 900. Отметим, что порядок введения амина и никотина в систему влияет на скорость отверждения образца: если никотин вводится перед амином, отвержение происходит в течение 24 ч, т. е. значительно медленнее, чем в случае образцов, когда никотин добавлялся после введения аминного катализатора (табл. 4).

На рис. 4 представлены кривые выделения никотина в 0.9%-ном растворе NaCl при 37–38°C для образцов В2/2, В3, В3/1, В4. При исследовании кумулятивного выделения никотина в серии композитов В2/2, В3, В3/1, В4 увеличение ММ ПДМС-ОН в ряду 36 000, 43 500, 49 000 приводит к уменьшению выделения никотина, при этом разница между В3/1 и В4 незначительная, а В3 близок к В2/2.

По данным термического анализа в сочетании с масс-спектрометрией (ТГ-МС) в среде гелия при скорости нагрева 5 град·мин⁻¹ образцов серий А, Б и В идентифицированы пики фрагментов никотина, соответствующие литературным данным: (*m/z*) 84, 133 и 162 [13]; пики фрагментов глицерина: (*m/z*)

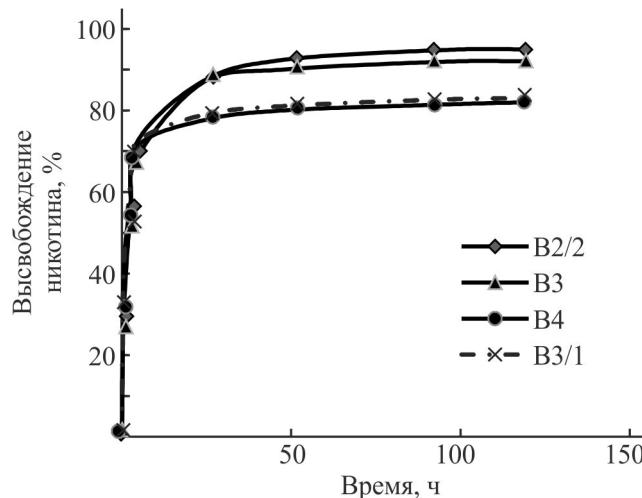


Рис. 4. Кумулятивное высвобождение никотина при 37–38°C из композитов серии В, синтезированных с Si-PGL.

43 — C₂H₃O⁺, 61 — C₂H₅O₂⁺, 74 — C₃H₆O₂⁺; пики фрагментов пропиленгликоля (*m/z*): 76 — C₃H₈O₂⁺, 29 — CHO⁺ и 45 — C₂H₄O⁺ [14]. Никотин и гликоли полностью десорбируются в интервале температур 150–230°C, силиконовая же матрица после десорбции никотина и гликолей термостабильна до 300–350°C. При синтезе Б2 и Б3 было найдено, что структура образующихся композитов в определенной степени зависит от ММ исходных линейных силиконов, это также было подтверждено значениями эндотермической энергии разложения образцов — 277.9 (Б2) и 230.3 мкВ·с·мг⁻¹ (Б3), полученными при помощи ТГ-МС соответственно (Доп. материалы, рис. S6).

Обобщение полученных результатов по синтезу и свойствам силиконовых композитов, синтезированных с тремя разными сшивающими агентами, показывает существенную разницу в их характеристиках, которая проявляется в скорости отверждения, структуре полученных композитов и сорбционно-десорбционных свойствах композитов по отношению к никотину и глицерину. Время сшивания композитов значительно сокращается в ряду сшивающих агентов ТЭОС, Si-GL и Si-PGL, а также значительно уменьшаются количества сшивателя и катализатора, необходимые для получения полностью сшитого силиконового эластомера. Причину такой разницы в активности сшивающих агентов можно объяснить прежде всего сложностью систем, в которых происходит формирование композита. Начальный этап получения исследованных композитов включает получение смеси ПДМС-ОН–гликогликоли с последующим введением сшивающего агента и других компонентов композита. Смесь ПДМС-ОН–глицерин представляет собой эмульсионную систему, в которой гидрофиль-

Таблица 4
Синтез силиконовых композитов серии В со спивателем Si-PGL

Образец*	ПДМС-ОН		Глиперин		Si-PGL		ПДМС-NH ₂		Никотин		Время отверждения, ч	Внешний вид	Адгезия к бумаге	
	г/ммоль	мас%	г/ммоль	мас%	г/ммоль	мас%	г/ммоль	мас%	г/ммоль	мас%				
B1	3.6/0.1	52.3	3/32.6	43.4	0.1/0.18	1.5	0.1/0.11	1.5	0.09/0.56	1.3	24	Плотный образец.	Отсутствует	
B2	3.6/0.1	51.9	3/32.6	43.3	0.15/0.27	2.1	0.1/0.11	1.4	0.09/0.56	1.3	1	Плотный образец	Отсутствует	
B2/2	5.4/0.15	52.1	4.5/48.9	43.4	0.23/0.42	2.2	0.096/0.1	1.0	0.135/0.83	1.3	0.25	Твердый образец, но механически непроч-ный, рассыпающийся на куски	Отсутствует	Отсутствует
B2/3	5.4/0.15	53.0	4.5/48.9	44.2	0.23/0.42	2.3	0.05/0.055	0.5	0	0	Мгновенное отверждение	Плотный образец	Отсутствует	
B3	4.35/0.089	52.4	3.6/39.1	43.4	0.175/0.32	2.1	0.085/0.094	1.0	0.09/0.56	1.1	24	Мгновенное отверждение	Плотный образец	Отсутствует
B3/1	4.5/0.092	53.2	3.6/39.1	42.6	0.175/0.32	2.1	0.09/0.1	1.0	0.09/0.56	1.1	Мгновенное отверждение	Плотный образец	Сильная	Сильная

* B1, B2, B2/2 — ПДМС-ОН, ММ 36 000; B2/3 — ПДМС-ОН, ММ 43 500, без никотина, B3 — ПДМС-ОН, ММ 43 500, начала загружен никотин, затем аминный катализатор; B3/1, B4 — ПДМС-ОН, ММ 49 000, начала загружен аминный катализатор, затем никотин.

ный глицерин (1,2-пропиленгликоль) диспергирован в гидрофобной силиконовой матрице в виде капель различного размера. В этой системе между каплями глицерина и силикона образуется поверхность раздела фаз. Разница в активности сшивателей ТЭОС, Si-GL, Si-PGL связана с их гидрофильно-гидрофобным балансом, что сказывается на поверхностных свойствах образующихся систем. В ряду сшивателей ТЭОС–Si-PGL–Si-GL происходит повышение поверхностного натяжения указанных жидкостей ($24.5, 42.5, 55.7 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$), что определяет их распределение в смеси полисилоксанов (ПДМС-ОН, ПДМС- NH_2), обладающих низкими значениями поверхностных натяжений (24.8 и $21.6 \text{ мН}\cdot\text{м}^{-1}$). ТЭОС не смешивается с глицерином, поэтому распределяется преимущественно только в ПДМС-ОН, а Si-GL растворим в глицерине, поэтому распределяется в каплях глицерина. Что касается Si-PGL, то поскольку он имеет гидрофобную группу на концах молекулы в отличие от Si-GL, он может располагаться на поверхности раздела фаз капель глицерина и ПДМС-ОН. Такое распределение сшивающих агентов, вероятно, является основной причиной различия показателей сшивания.

Синтез гибридных силикон-ксерогелевых композитов. Гибридные ксерогель-силиконовые композиты получены одностадийным процессом с одновременным формированием ксерогеля диоксида кремния и отверждением силиконовой матрицы. По существу, это новый поход к синтезу подобных гибридных композитов.

В табл. 1 приведены данные по синтезу гибридных ксерогель-силиконовых композитов, содержащих гликоли и никотин, полученных в процессе с одновременным формированием ксерогеля диоксида кремния и отверждением силиконовой матрицы. Полученные композиты 1.1–1.5 представляют собой твердые матовые таблетки белого цвета; композит 1.7 (1.8) — легко крошащаяся таблетка белого цвета. По сравнению с вышеописанными эластичными силиконовыми композитами (Доп. материалы, табл. S1, образец А1, модуль Юнга $E = 1540.6 \text{ Па}$, прочность образца на сдвиг $F = 64 \text{ кгс}$) полученные гибридные композиты, содержащие наполнитель — ксерогель диоксида кремния, являются твердыми, но достаточно хрупкими материалами. Вес полученных образцов после сушки в вакууме близок к расчетному (для образцов 1.1–1.6 ~20–21 г, для образцов 1.7 и 1.8 ~16 г), т. е. ТЭОС в присутствии основных катализаторов и воды (NH_4OH , ПДМС- NH_2 и АПТЭС) полностью гидролизуется и затем подвергается поликонденсации. Содержание ксерогелей в композитах составляет от ~15 (ТЭОС) до ~21% (ТЭОС + АПТЭС).

3-Аминопропилтриэтоксисилан (АПТЭС) играет две роли за счет присутствия аминогруппы: роль катализаторов гидролиза силанов (ТЭОС и АПТЭС) и вулканизации ПДМС-ОН — и третью роль — как сомономер с ТЭОС, участвуя в образовании сополимерного ксерогеля диоксида кремния.

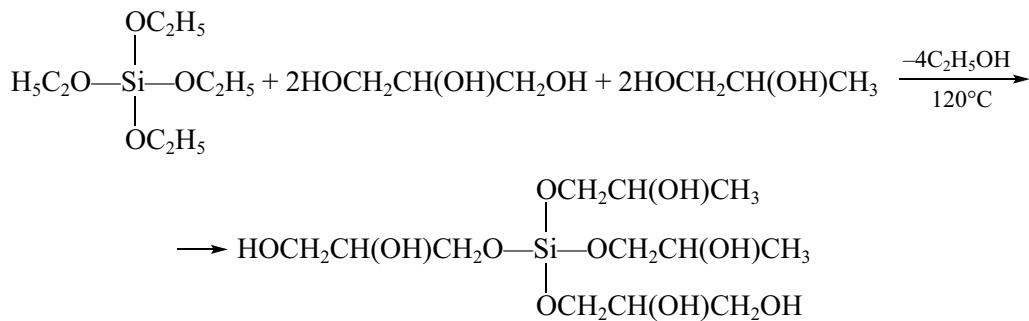
Стендовые испытания полученных образцов 1.1–1.8 гибридных композитов по высвобождению никотина в аэрозольной смеси с гликолями проводили при температуре печи 160 и 180°C в потоке воздуха $1 \text{ л}\cdot\text{мин}^{-1}$. Определена кинетика десорбции никотина из композитов после 5, 10, 15, 20 мин нагревания. Количество десорбированного никотина определяли с помощью УФ-спектрофотометрических измерений при длине волны 259 нм путем определения количества высвобожденного никотина из образцов за 24 ч в 0.1 н растворе серной кислоты.

На рис. 5 представлены данные по высвобождению никотина и потеря массы образцов при 160 и 180°C .

Как видно из рис. 5, после нагревания синтезированных композитов при 180°C в течение 20 мин десорбция никотина из всех образцов составляет 90%, а при нагреве из тех же образцов до 160°C находится в интервале 66–80%, потеря массы (гликоль + никотин) соответствующих образцов выше при 180°C .

На рис. S7 (Доп. материалы) приведены данные термогравиметрического анализа с данными масс-спектров (ТГ-МС) образца 1.6. Эти данные (рис. S7, *a*) показывают, что потеря массы образца 1.6 (никотин + глицерин + пропиленгликоль) при ступенчатом изотермическом режиме нагревания составляет: при 160°C через 10 мин — 15.54 %, через 40 мин — 32.06% и при -180°C 54.0% через 60 мин, что соответствует полному количеству десорбированных никотина и гликолей в интервале 160 – 180°C в среде гелия при скорости нагревания 5 град·мин $^{-1}$. Пик иона никотина m/z 84 проявляется при 192.5°C после 15.3 мин, глицерина m/z 61 при 219.1°C — после 17.9 мин нагревания, пик иона пропиленгликоля m/z 45 при 183.5°C — после 14.5 мин нагревания (рис. S7, *b*). По данным ТГ-МС анализа эндотермическая энергия термической десорбции составила 443.2 мкВ·с·мг $^{-1}$ (рис. S7, *c*).

В качестве нового сшивающего агента для ПДМС-ОН было получено не описанное в литературе производное силана, в котором этоксигруппы ТЭОС были замещены 2,3-дигидроксипропокси- и 2-гидроксипропоксигруппами. Новое производное силана Si-GL-PGL в виде вязкой, прозрачной и бесцветной жидкости получено обменной реакцией ТЭОС со смесью эквимолярных количеств глицерина и 1,2-пропиленгликоля с отгонкой этанола при 120°C :



Состав полученного соединения косвенным путем подтвержден данными ^1H и ^{13}C ЯМР-спектров в D_2O , в котором это соединение довольно быстро гидролизуется с высвобождением глицерина и 1,2-пропиленгликоля. Соотношение последних точно соответствует исходному стехиометрическому соотношению гликолей. Структура соединения подтверждается данными масс-спектрального анализа (Ionization_Electrospray negative ES-) — присутствием пика молекулярного иона (m/z): 359.1333 и 359.1374, соответствующего полученному и теоретическому значениям. Полученное новое производное силана использовали в качестве сшивателя линейного силикона (ММ 26 000). Это производное силана в результате реакции с водой является источником как

гликолей (глицерина и 1,2-пропиленгликоля), так и ксерогеля диоксида кремния. Никотин, как аминное соединение [(S) -3-(1-метил-2-пирролидинил)пиридин], одновременно является катализатором вулканизации силикона. Полученный материал представляет собой легко крошащиеся таблетки белого цвета. При применении полученного материала в качестве контейнера никотина и гликолей для их высокотемпературного высвобождения в виде аэрозольной смеси материал не требует вакуум-сушки, так как этанол удаляется уже на стадии синтеза производного силана (табл. 2, образцы 1.9, 1.10).

На рис. 6 представлены данные по высвобождению никотина и потерям массы образцов 1.2 и 1.8 при 160 и 180°C.

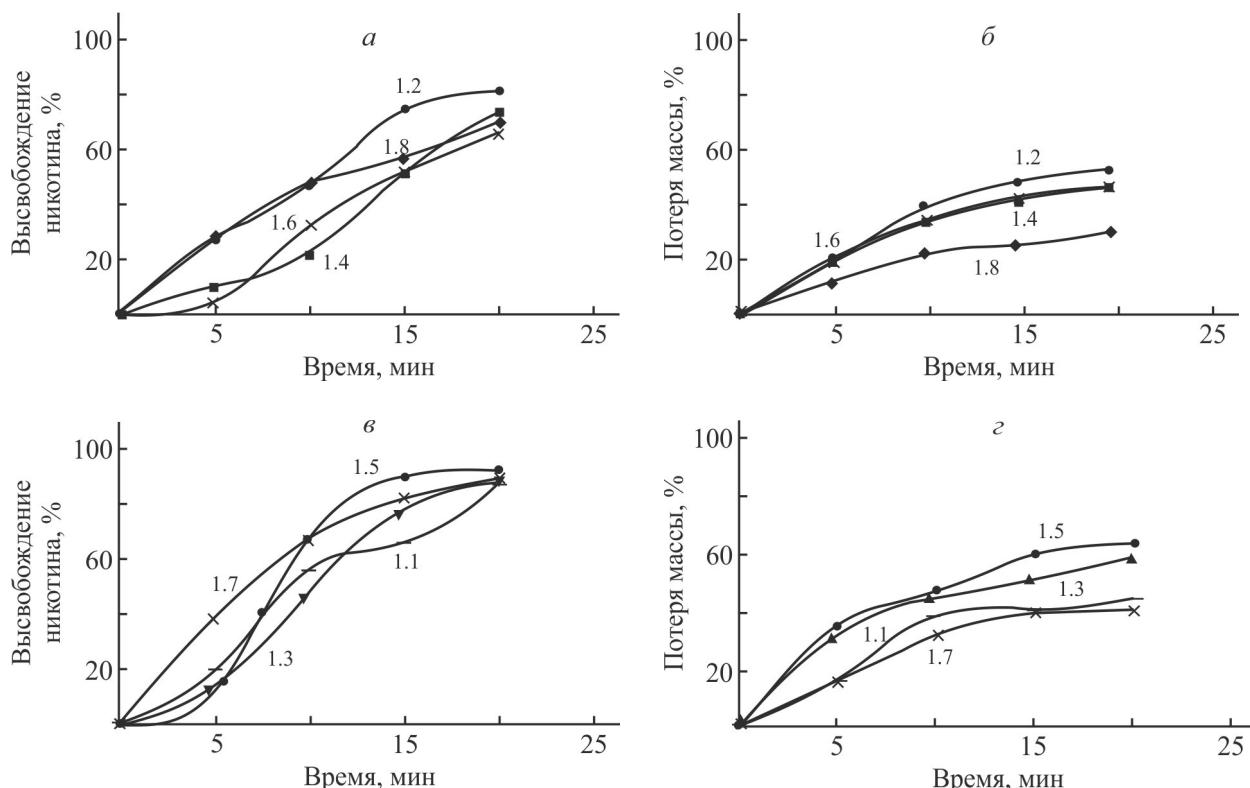


Рис. 5. Кинетические кривые высвобождения никотина (а, в) и потери массы (б, г) образцов 1.2, 1.4, 1.6 и 1.8 при 160°C (а, б) и 1.1, 1.3, 1.5 и 1.7 при 180°C (в, г).

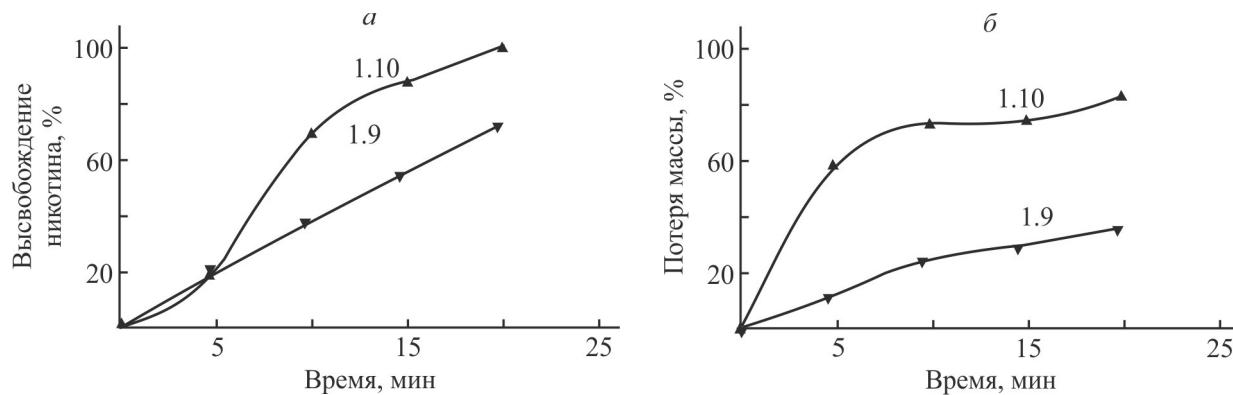


Рис. 6. Кинетические кривые высвобождения никотина (а) и потери массы (б) образцов 1.9 и 1.10 при 160 (а) и 180°C (б).

Как видно из рис. 6, высвобождение никотина и потеря массы при продувке воздухом выше при 180°C (образец 1.10).

Преимуществом полученных гибридных силикон-ксерогелевых композитов является более низкая температура десорбции никотина и гликоля при применении их в качестве сорбентов никотина и гликоля в электронных курительных устройствах, что способствует более экономичному потреблению электроэнергии аккумуляторного устройства.

Выводы

Синтезированы силиконовые композиты с тремя сшивающими агентами и выявлена существенная разница в характеристиках полученных материалов, которая проявляется в скорости отверждения, структуре и сорбционно-десорбционных свойствах композитов по отношению к никотину и глицерину. Время сшивания композитов значительно сокращается в ряду сшивающих агентов: тетраэтоксисилана, тетра(2,3-дигидроксипропокси)силана и тетра(2-гидроксипропокси)силана, а также значительно уменьшаются необходимые количества сшивателя и катализатора вулканизации для получения композитного силиконового эластомера.

Разница в активности сшивающих агентов объясняется сложностью самой системы, в которой происходит формирование композита, и связана с их гидрофильно-гидрофобным балансом, что сказывается на поверхностных свойствах образующихся систем. Тетраэтоксисилан не смешивается с глицерином, поэтому распределяется преимущественно в полидиметилсилоксане с концевыми гидроксильными группами, тетра(2,3-дигидроксипропокси)силан растворим в глицерине, поэтому распределяется в каплях глицерина, тетра(2-гидроксипропокси)силан

в отличие от тетра(2,3-дигидроксипропокси)силана имеет гидрофобную группу на концах молекулы и может располагаться на поверхности раздела фаз капель глицерина и полидиметилсилоксана с концевыми гидроксильными группами. Такое распределение сшивающих агентов, вероятно, является основной причиной существующей разницы в показателях сшивания.

Гибридные ксерогель-силиконовые композиты получены одностадийным синтезом с одновременным формированием ксерогеля диоксида кремния и отверждением силиконовой матрицы. В качестве сшивателя силикона использован тетраэтоксисилан, избыток которого в результате гидролиза образует ксерогель диоксида кремния. Обменной реакцией тетраэтоксисилана с эквимолярными количествами глицерина и 1,2-пропиленгликоля синтезировано новое производное силана бис(2,3-дигидроксипропокси)бис(2-гидроксипропокси)силан, являющееся сшивателем для полидиметилсилоксана с концевыми гидроксильными группами, при этом он генерирует оба гликоля и одновременно образует ксерогель диоксида кремния в результате гидролиза. В качестве катализаторов вулканизации силикона при комнатной температуре использованы дибутилдилаурат олова, бис-3-аминопропилполидиметилсилан и 3-аминопропилтриэтоксисилан. В системе тетраэтоксисилан + 3-аминопропилтриэтоксисилан 3-аминопропилтриэтоксисилан играет три роли: сомономера для получения сополимерного ксерогеля диоксида кремния, катализатора гидролиза силанов (тетраэтоксисилана и 3-аминопропилтриэтоксисилана) и вулканизации силикона.

Исследованы сорбционно-десорбционные свойства полученных композитных образцов по отношению к гликолям и никотину. Исследована кинетика высвобождения никотина и гликолов из образцов

при пониженных (37–38°C) и повышенных (160, 180, 200°C) температурах.

Разработанные композиты могут служить «контейнерами» для хранения и выделения никотина и гликоля (до 50%). Их потенциально можно использовать в терапевтических целях для отказа от курения в виде кожных (трансдермальных) никотинсодержащих пластырей и для использования в аэрозоль генерирующих системах при высоких температурах, например, в электронных курительных устройствах, содержащих никотин и гликоль (глицерин, 1,2-пропиленгликоль). Никотин был использован в качестве модельного физиологически активного соединения, однако полученные в работе силиконовые композиты с гликолями могут иметь более широкое применение в качестве носителей и средств доставки лекарственных средств с контролируемым и пролонгированным высвобождением лекарства. Гликоли являются гидрофилизирующими компонентами для гидрофобной силиконовой матрицы, повышающими как растворимость физиологически активных соединений в композите, так и их проницаемость через кожный барьер.

Финансирование работы

Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «Филип Моррис Армения».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы для этой статьи доступны для авторизованных пользователей.

Информация о вкладе авторов

С. Г. Григорян — исследование кинетики высвобождения никотина УФ-спектральным анализом из образцов при комнатной и повышенных температурах (160–200°C); Э. А. Акопян — синтез сшивающих агентов линейных силиконов на основе производных силана, синтез гибридных силикон-ксерогелевых композитов; Р. М. Акобян — ТГ-МС анализ образцов композитов; М. Л. Атабекян — синтез силиконовых композитов; В. О. Топузян — исследование особенностей формирования структуры синтезированных композитов в зависимости от состава композитной смеси; З. М. Фармазян — синтез нового производного

силана: бис(2,3-дигидроксипропокси)бис(2-гидроксипропокси)силана, исследование влияния природы и количества катализатора вулканизации силикона и сшивающего агента на условия (время отверждения, стабильность) формирования композитных пленок.

Информация об авторах

Григорян Степан Григорьевич

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7193-9803>

Акопян Эдуард Акопович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2409-1894>

Акобян Роберт Мамиконович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-3172>

Атабекян Мари Лёваевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5265-5469>

Топузян Виген Оникович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1721-1993>

Фармазян Зоя Меликовна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9841-5586>

Список литературы

- [1] *Mark J. E., Sullivan J. L.* Model networks of endlinked polydimethylsiloxane chains. I. Comparisons between experimental and theoretical values of the elastic modulus and the equilibrium degree of swelling // *J. Chem. Phys.* 1977. V. 66. N 3. P. 1006–1011. <https://doi.org/10.1063/1.434056>
- [2] *Dimitrios N. Soulas, Merope Sanopoulou, Kyriaki G. Papadokostaki.* Hydrophilic modification of silicone elastomer films: Thermal, mechanical and theophylline permeability properties // *Mater. Sci. Eng.* 2013. V. C33. P. 2122–2130. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.01.031>
- [3] *Malcolm R., McCullagh S., Woolfson A., Gorman S., Jones D., Cuddy J.* Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial // *J. Controlled Release.* 2003. V. 97. P. 313–320. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.03.029>
- [4] *Brook M. A., Holloway A. C., Kenneth K. Ng, Hrynyk M., Moore C., Lall R.* Using a drug to structure its release matrix and release profile // *Int. J. Pharm.* 2008. V. 358. P. 121–127. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.02.029>
- [5] *Snorradottir B. S., Gudnason P. I., Scheving R., Thorsteinsson F., Masson M.* Release of anti-inflammatory drugs from a silicone elastomer matrix system // *Pharmazie.* 2009. V. 64. P. 19–25. <https://doi.org/10.1691/ph.2008.8206>
- [6] *Mark J. E., Jiang C. Y., Tang M. Y.* Simultaneous curing and filling of elastomers // *Macromolecules.* 1984. V. 17. N 12. P. 2613–2616. <https://doi.org/10.1021/ma00142a026>

- [7] Yuan Q. W., Mark J. E. Reinforcement of poly(dimethylsiloxane) networks by blended and in-situ generated silica fillers having various sizes, size distributions, and modified surfaces // *Macromol. Chem. Phys.* 1999. V. 200. P. 206–220. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3935\(19990101\)200:1%3C206::AID-MACP206%3E3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3935(19990101)200:1%3C206::AID-MACP206%3E3.0.CO;2-S)
- [8] Farmazyan Z. M., Atabekyan M. L. Hakopyan E. H., Hakobyan R. M., Grigoryan, S. G., Topuzyan V. O. Development of methods for the production of silicone membranes // *Chem. J. Armenia.* 2023. V. 76. N 1–2. P. 109–119. <https://doi:10.54503/0515-9628-2023.76.1-2-109>
- [9] Григорян С. Г., Акопян Э. А., Акобян Р. М., Фармазян З. М., Атабекян М. Л., Топузян В. О. Синтез ксерогелей диоксида кремния и их сорбционно-десорбционные свойства по отношению к никотину и гликолям // Журн. общей химии. 2023. Т. 93. № 8. С. 1281–1291. <https://doi:10.31857/S0044460X23080139>
[Grigoryan S. G., Hakopyan E. H., Hakobyan R. M., Farmazyan Z. M., Atabekyan M. L., Topuzyan V. O. Synthesis of silicon dioxide xerogels and their sorption-
- desorption properties with respect to nicotine and glycols // Russ. J. Gen. Chem. 2023. V. 93. N 8. P. 2048–2057.
[https://doi:10.1134/S1070363223080133\].](https://doi:10.1134/S1070363223080133)
- [10] EP 4322906 (publ. 2024). A substrate for delivering of biologically active substance.
- [11] Пат. РФ 2382046 (опубл. 2010). Водорастворимые кремнийорганические производные полиолов и гидрогели на их основе.
- [12] Mazurek A., Brook M. A., Skov A. L. Glycerol–silicone elastomers as active matrices with controllable release profiles // *Langmuir.* 2018. V. 34. P. 11559–11566. <https://doi:10.1021/acs.langmuir.8b02039>
- [13] Tuomi T., Johnsson T., Reijula K. Analysis of nicotine, 3-hydroxycotinine, cotinine, and caffeine in urine of passive smokers by HPLC-tandem mass spectrometry // *Clin. Chem.* 1999. V. 45. N 12. P. 2164–2172.
<https://doi:10.1093/clinchem/45.12.2164>
- [14] Zavilopulo A. N., Shpenik O. B., Markush P. P., Kontrosh E. E. Ionization of glycerin molecule by electron impact // *Tech. Phys.* 2015. V. 60. N 7. P. 957–963. <https://doi:10.1134/s1063784215070282>