

АМИННЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ В СИНТЕЗЕ СШИТЫХ СИЛИКОНОВЫХ ДИКЛОФЕНАКСОДЕРЖАЩИХ КОМПОЗИТОВ

© 2024 г. З. М. Фармазян¹, М. Л. Атабекян¹, Э. А. Акопян¹, В. О. Топузян¹,
Э. Р. Аракелова², С. Л. Григорян², С. Г. Григорян^{1,*}

¹ Институт тонкой органической химии имени А. Л. Мнджояна,
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения,
Ереван, 0014 Армения

² Национальный политехнический университет Армении, Ереван, 0009 Армения
*e-mail: grigstepan@yahoo.com

Поступило в редакцию 13 сентября 2024 г.

После доработки 21 октября 2024 г.

Принято к печати 7 ноября 2024 г.

Низкомолекулярные моно- и диамины (3-аминопропилтриэтоксисилан, гексаметилендиамин, 1,4-диаминобутан) и высокомолекулярный полидиметилсилоксан с концевыми аминными группами исследованы в качестве катализаторов в синтезе сшитых композитных пленок на основе полидиметилсилоксана с концевыми гидроксильными группами, тетраэтоксисилана в качестве сшивающего агента, содержащих диклофенак натрия в качестве физиологически активного соединения. Полиэтиленгликоль (PEG200) использован в качестве гидрофилизующего компонента для гидрофобной силиконовой матрицы. Химическое строение аминных катализаторов и присутствие полиэтиленгликоля оказывают существенное влияние на свойства и структуру композитов, тем самым определяют кинетику и степень пролонгированного высвобождения диклофенака натрия из пленок.

Ключевые слова: полидиметилсилоксан, аминные катализаторы, полиэтиленгликоль, композиционные пленки, диклофенак натрия

DOI: 10.31857/S0044460X24080051, **EDN:** SBRGUA

ВВЕДЕНИЕ

Силиконовые полимеры (полисилоксаны) широко применяют в синтезе сшитых эластомеров медицинского назначения, к которым относятся различные импланты, средства доставки лекарств, продукция для трансдермального введения лекарственных средств (пластыри, гели). До настоящего времени полисилоксановые эластомеры остаются в центре внимания исследователей, так как задачи и функции разрабатываемых средств доставки лекарств с контролируемым и пролонгированным действием постоянно развиваются и изменяются [1–5].

Механизмы контролируемого высвобождения лекарственных средств из полимерных систем исследовались и продолжают исследоваться параллельно с развитием самих систем [4, 6, 7]. Основываясь на классификации полимеров, используемых в средствах доставки лекарств [8], силиконовые эластомеры относят к недеградируемым системам, базовым механизмом высвобождения биологически активных веществ из которых является диффузия, контролируемая набуханием. Диффузия растворенного или диспергированного в полимерной матрице вещества из полимера происходит в условиях диффузии воды

или водных растворов, которые проникают во внутренние структуры сшитого полимера, вызывают набухание за счет разворачивания цепей между узлами сетки и способствуют выделению активных веществ во внешнюю среду. Высвобождение лекарственных средств зависит от природы полимера, свойств лекарственных средств (растворимость, химическое строение), однородности его распределения в композите, возможного взаимодействия лекарственных средств с компонентами композита, присутствия в композитах различных целевых добавок и др.

К настоящему времени разработаны и широко используются специальные двухкомпонентные полисилоксановые основы медицинского назначения (например, MED-4901 [9, 10], Sylgard 184 [11], MED-6382 [12]). В результате смешения двух компонентов, один из которых – полисилоксан с различными концевыми группами (винильными, гидроксильными), второй – соответствующий сшиватель и катализатор (соединения платины и олова), образуются сшитые эластомеры, в результате реакций радикальной полимеризации, присоединения, или гидролиза-поликонденсации.

В частности, полисилоксановые эластомеры синтезируют из коммерчески доступных линейных полидиметилсилоксанов с концевыми гидроксильными группами (PDMS-OH), четырехфункциональных сшивающих агентов и катализаторов вулканизации [13–16]. Такой вариант синтеза позволяет варьировать свойства сшитой матрицы за счет изменения молекулярной массы PDMS-OH, типа катализатора, соотношения PDMS-OH, сшивающих компонентов и др.

В качестве наиболее эффективных катализаторов низкотемпературной вулканизации PDMS-OH используют соединения олова – дибутилдилаурат или 2-этилгексаноат олова [12, 13], обеспечивающие высокую скорость сшивания при комнатной температуре при малых их концентрациях. Аминные катализаторы, которые эффективны в реакциях гидролиза-конденсации тетраэтоксисилана (TEOS), используются в случаях, когда предпочитают избежать использования металлосодержащих катализаторов. В работе [14] для получения сшитых композитов PDMS-OH с TEOS, содержащих физиологически активное соединение никотин, в качестве нетипичного аминного катализатора впервые был использован

высокомолекулярный полидиметилсилоксан с концевыми аминными группами (PDMS-NH₂). Теми же авторами проведено сравнительное исследование влияние этого катализатора и дибутилдилаурата олова на морфологию получаемых эластомеров [15]. Показано, что при использовании PDMS-NH₂ на поверхности образцов, соприкасающихся с воздухом, в результате гидролиза TEOS *in situ* формируются частички SiO₂. В случае дибутилдилаурата олова образование частиц SiO₂ не имеет места, т. е. особенности формирования морфологии эластомеров проявились при использовании аминного и олово-содержащих катализаторов.

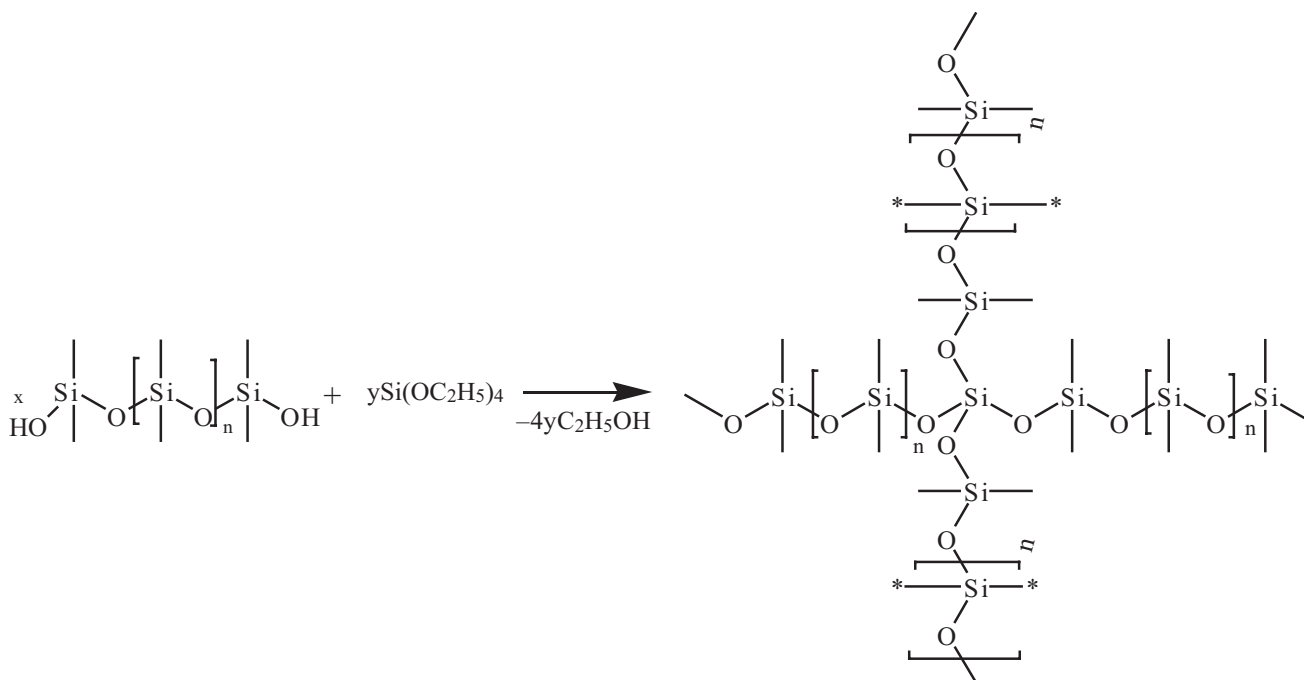
Низкомолекулярный амин – 3-аминопропилтриэтоксисилан (APTES) – используется в основном в золь-гель системах и как катализатор, и как сомономер в реакциях гидролиза-конденсации совместно с TEOS для получения ксерогелей диоксида кремния [17, 18]. В сшитой системе на основе TEOS и PDMS-OH APTES был применен при получении золь-гель методом гидрогелей, содержащих гиалуроновую кислоту [19]. Однако роль APTES как катализатора в реакциях синтеза сшитых эластомеров при взаимодействии TEOS и PDMS-OH исследована недостаточно.

Целью работы является исследование каталитических свойств различных моно- и диаминов в процессе образования сшитых композитов на основе системы PDMS-OH и TEOS, содержащих лекарственное средство, их влияние на морфологию композитов и кинетику высвобождения лекарственного средства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтезированы силиконовые эластомеры на основе коммерчески доступного полидиметилсилоксана с концевыми гидроксильными группами (PDMS-OH) с использованием TEOS в качестве сшивающего агента и первичных аминных соединений в качестве катализаторов вулканизации PDMS-OH при комнатной температуре (схема 1). В синтезе и исследовании силиконовых композитов в качестве модельного лекарственного средства использовали натриевую соль диклофенака натрия. В качестве катализаторов исследовали высокомолекулярный и низкомолекулярные амины: гексаметилендиамин (HMDA, 1,6-гександиамин) и 1,4-бутандиамин (DAB, путресцин), которые можно рассматривать

Схема 1.



как низкомолекулярные фрагменты PDMS-NH₂, моделирующие концевые -(CH₂)_nNH₂ аминные группы, а также 3-аминопропилтриэтоксисилан (APTES). Последний выступает в роли катализатора вулканизации силикона, но также может образовать ксерогели диоксида кремния в результате совместных с TEOS реакций гидролиза-поликонденсации.

Композиты получали в виде объемных образцов (А и Б), представляющих собой цилиндры высотой 0.5–0.6 см и диаметром 2.5 см и пленок (В и Г) толщиной 0.3–0.5 мм.

При практически одинаковой слабой степени набухания всех образцов (до 10–15%) (рис. 1б) количество десорбированного диклофенака натрия из объемных образцов А составляет 5–12% и ~25% в случае, когда катализатором вулканизации является APTES (рис. 1а). Введение ~11% гидрофильного компонента PEG200 в гидрофобную матрицу (образцы Б) способствует повышению степени набухания, а также повышению степени высвобождения диклофенака натрия из всех образцов почти вдвое, до 20–30% (рис. 1в), кроме образца с использованием APTES. В последнем случае высвобождение

диклофенака натрия более низкое (до 6%), хотя степень набухания этого образца выше остальных и достигает 70% (рис. 1г).

Повышение степени набухания при введении PEG200 согласуется с известными представлениями о роли гидрофилизирующих добавок (этиленгликоль, глицерин, полиэтиленгликоль разной молекулярной массы) как агентов, способствующих набуханию гидрофобной сшитой матрицы в воде и водных средах [20, 21]. С другой стороны, при смешении PEG200 (поверхностное натяжение γ 43.5 мН/м) с PDMS-OH (γ 24.8 мН/м) и TEOS (γ 24.8 мН/м) образуется эмульсионная система, в которой гидрофильные домены (микрокапли) PEG200 распределены в гидрофобной среде, вследствие чего появляется межфазная гидрофильно-гидрофобная поверхность. Введенные в эту систему катализаторы и диклофенак натрия располагаются специфическим образом, обусловленным наличием в их молекулах гидрофильных, гидрофобных и полярных групп, тем самым оказывая влияние на морфологию и кинетику высвобождения диклофенака натрия.

Из пленок В того же состава, что и объемные образцы Б (пленки В-HMDA, В-DAB и В-PDS

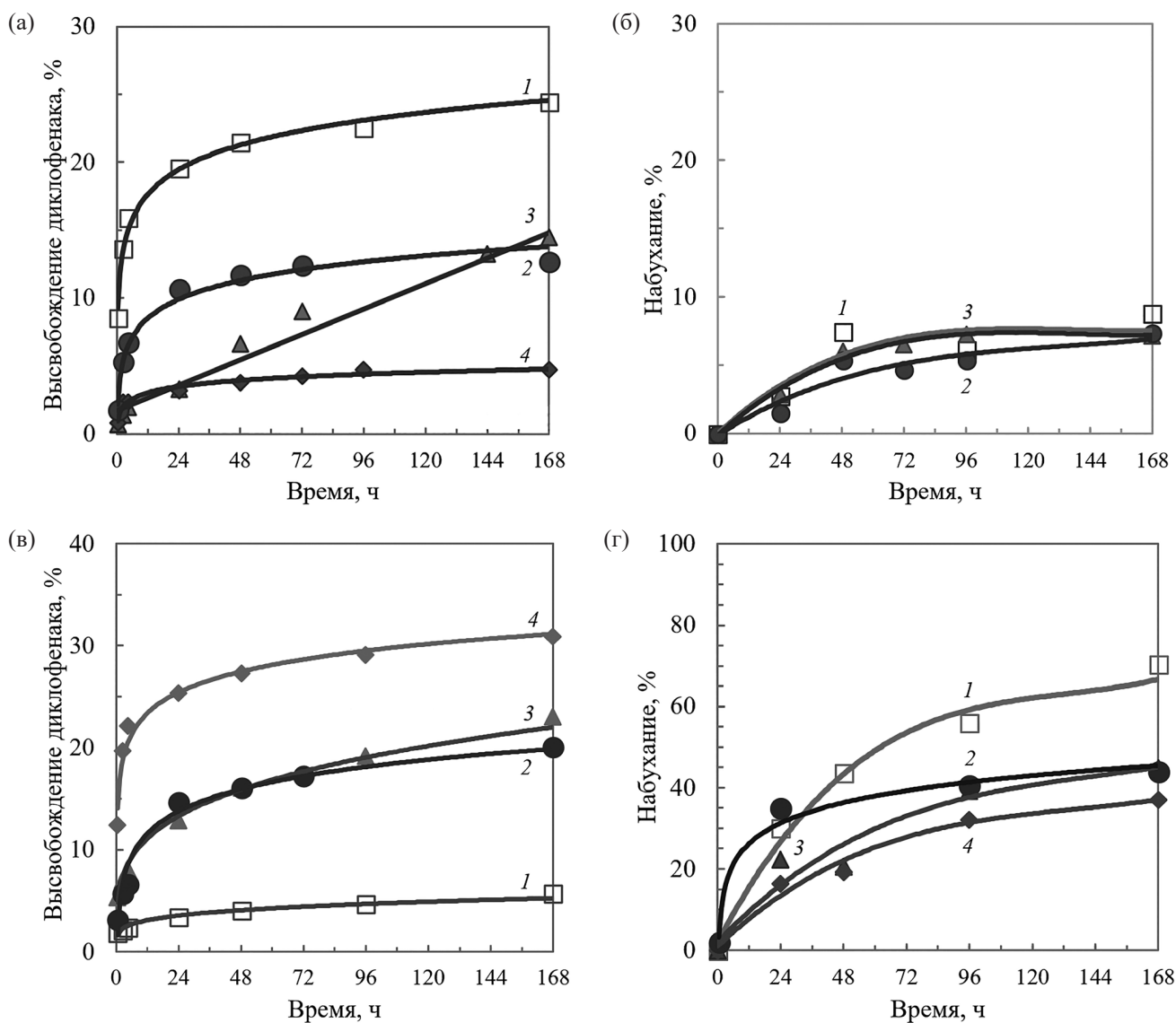


Рис. 1. Кинетические кривые высвобождения диклофенака натрия и степень набухания объемных образцов А (а, б) и Б (в, г). а, б: 1 – А-АПТ, 2 – А-НМДА, 3 – А-ПДС, 4 – А-ДАВ; в, г: 1 – Б-АПТ, 2 – Б-НМДА, 3 – Б-ПДС, 4 – Б-ДАВ.

(табл. 1) степень высвобожденного диклофенака натрия увеличивается до 52–58% (рис. 2а) при степени набухания 38, 57 и 38% соответственно (рис. 2б). Здесь исключение составляет пленка В-АПТ, аналогично объемному образцу Б-АПТ, степень высвобождения диклофенака натрия составляет ~10%, при относительно высокой степени набухания (около 80%). Повышение доли PEG200 в пленках с катализаторами НМДА и ДАВ до ~20 % (пленки Г-НМДА и Г-ДАВ, табл. 1) привело к увеличению количества высвобождаемого диклофенака натрия

до 65–70% в течение 3 сут (рис. 2а). Замечено, что при применении в качестве катализатора вулканизации полимерного амина PDMS-NH₂ пленка с 20% PEG200 не образуется.

Представляет интерес эффект, выявленный при сравнении пленок Г-НМДА и Г-ДАВ с добавлением ~20% PEG200. Степень высвобождения диклофенака натрия из этих пленок повышается до 65–70% (рис. 2а). При этом набухание пленки Г-НМДА максимальное (до 150%), а набухание пленки Г-ДАВ сравнимо с пленкой В-АПТ (80%),

Таблица 1. Составы и соотношение компонентов в объемных образцах и пленках.^a

Образец	PDMS-OH, мас% (ммоль)	TEOS, мас% (ммоль)	Катализатор, мас% (ммоль)	PEG200, мас% (ммоль)	Диклофенак натрия, мас% (ммоль)
A-APT	90.0 (0.05)	3.5 (0.34)	3.5 (0.32)	0.0	3.0 (0.19)
Б-APT	80.0 (0.05)	3.1 (0.34)	3.1 (0.32)	11.1 (1.25)	2.7 (0.19)
В-APT					
A-PDS	90.0 (0.05)	3.5 (0.34)	3.5 (0.078)	0.0	3.0 (0.19)
Б-PDS	80.0 (0.05)	3.1 (0.34)	3.1 (0.078)	11.1 (1.25)	2.7 (0.19)
В-PDS					
A-DAB	90.7 (0.05)	3.5 (0.34)	2.7 (0.61)	0.0	3.1 (0.19)
Б-DAB	81.6 (0.05)	3.2 (0.34)	1.2 (0.3)	11.3 (1.25)	2.7 (0.19)
В-DAB					
Г-DAB	73.3 (0.05)	2.8 (0.34)	1.1 (0.3)	20.4 (2.5)	2.4 (0.19)
A-HMDA	90.0 (0.05)	3.5 (0.34)	3.5 (0.6)	0.0	3.0 (0.19)
Б-HMDA	80.0 (0.05)	3.1 (0.34)	3.1 (0.6)	11.1 (1.25)	2.7 (0.19)
В-HMDA					
Г-HMDA	72.0 (0.05)	2.8 (0.34)	2.8 (0.6)	20.0 (2.5)	2.4 (0.19)

^a Использованы следующие обозначения образцов: объемные образцы без PEG200 – A-APT, A-PDS, A-DAB, A-HMDA; объемные образцы с содержанием PEG200 ~11% – Б-APT, Б-PDS, Б-DAB, Б-HMDA; пленки с содержанием PEG200 ~11% – В-APT, В-PDS, В-DAB и В-HMDA; пленки с содержанием PEG200 ~20% Г-DAB и Г-HMDA. Катализаторы: APT – 3-аминопропилтриэтоксисилан, PDS – PDMS-NH₂, DAB – диаминобутан, HMDA – гексаметилендиамин.

содержащей 11.1% PEG200, из которой, как было сказано выше, степень высвобождения диклофенака натрия составляет всего 10% (рис. 2б). Очевидно, что в исследованных образцах набухание не является

основным фактором, определяющим высвобождение диклофенака натрия из композитов. Степень и кинетика высвобождения могут быть связаны с различным распределением диклофенака натрия в

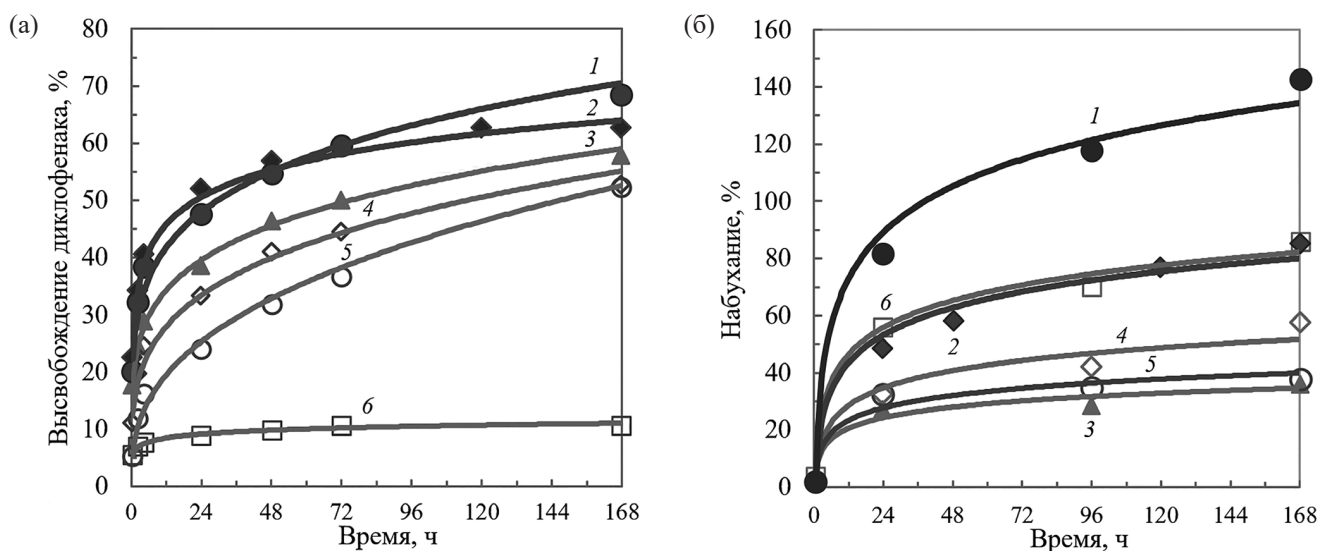


Рис. 2. Кинетические кривые высвобождения диклофенака натрия (а) и набухания пленок (б) в зависимости от типа катализатора и количества PEG200. 1 – Г-HMDA, 2 – Г-DAB, 3 – В-PDS, 4 – В-DAB, 5 – В-HMDA, 6 – В-APT.

компонентах пленки, взаимодействием составляющих композитов друг с другом, термодинамикой поверхности пленок (свободной поверхностной энергией), а также с морфологией образцов.

В табл. 2 приведены значения свободной поверхностной энергии пленок. Свободная поверхностная энергия пленок В-АРТ, В-PDS и В-DAB находится в интервале 15.9–35.2 мН/м, причем ее дисперсионные составляющие, которые обусловлены ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями, выше полярных (сильные взаимодействия и водородные связи). Пленка В-HMDA имеет неожиданно высокую поверхностную энергию, в основном за счет полярной составляющей. Увеличение количества PEG200 в образце Г-DAB до 20% повысило значение свободной поверхностной энергии, причем за счет дисперсионной составляющей. Однако в пленке Г-HMDA увеличение PEG200 до 20%, наоборот, способствовало понижению свободной поверхностной энергии за счет резкого уменьшения полярной составляющей. Вероятной причиной высокой свободной поверхностной энергии пленки В-HMDA является то, что полярные аминные группы гексаметилендиамина в процессе формирования пленки в основном располагаются близко к поверхности, граничащей с воздухом, аналогично тому, как это обнаружено в случае с катализатором PDMS-NH₂ [15]. Понижение поверхностной энергии при увеличении доли PEG200 в пленке до 20.0% (и, соответственно, доли гидроксильных групп), в большей степени за счет полярной составляющей, может быть результатом взаимодействия аминных

групп катализатора с гидроксильными группами полиэтиленгликоля.

На СЭМ-снимках пленки В-АРТ (рис. 3) проявляются трещины и глобулярные включения различного диаметра (около 0.1, 4, 40 мкм). Глобулярные включения образованы микрокаплями гидрофильного полиэтиленгликоля в гидрофобной силиконовой матрице. Наличие трещин может способствовать относительно высокой степени набухания пленок в растворе NaCl (рис. 2б). Однако низкая степень высвобождения диклофенака натрия (~10%) свидетельствует о том, что здесь механизм диффузии, контролируемый набуханием, не является решающим, а есть другие факторы, препятствующие высвобождению диклофенака натрия. Судя по снимкам (рис. 3а–в) основная часть диклофенака натрия (возможно, в координации с АРТЕS) находится внутри микроглобул PEG200, гидрофильная поверхность которых окружена гидрофобным слоем полисилоксановой сетки. Это затрудняет проникновение (доступ) водного раствора NaCl в микрокапли PEG200, поэтому диффузия диклофенака натрия в раствор затруднена, что и объясняет низкую степень его высвобождения. На рис. 3г зеленый цвет внутри глобулы обусловлен атомами хлора, присутствующими в молекуле диклофенака натрия, свидетельствует о его включении в микрокапли PEG200.

ИК спектры смеси диклофенака натрия с АРТЕS подтверждают предположение об их координации (рис. 4). В ИК спектрах АРТЕS и диклофенака натрия присутствуют все характеристические полосы валентных и деформационных колебаний [22, 23]. В ИК спектре смеси АРТЕS и диклофенака натрия

Таблица 2. Контактные углы смачивания пленок полярным (вода) и неполярным растворителем (метилениодид) и значения свободной поверхностной энергии, рассчитанные методом Оунса, Вендта, Рабеля и Кьельбле по измеренным значениям углов смачивания.

Образец с PEG200 (%)	Контактные углы смачивания, град		Поверхностная энергия, мН/м		
	вода	CH ₂ I ₂	γ	γ^d	γ^p
В-АРТ (11.1%)	92.2	73.4	22.4	17.8	4.6
В-PDS (11.1%)	70.8	61.2	35.2	21.0	14.1
В-DAB (11.3%)	101.2	83.7	15.9	14.0	1.9
Г-DAB (20.4%)	104.2	66.2	25.2	24.7	0.6
В-HMDA (11.1%)	40.2	88.8	65.8	3.0	62.8
Г-HMDA (20.0%)	103.1	93.8	11.3	9.6	1.3

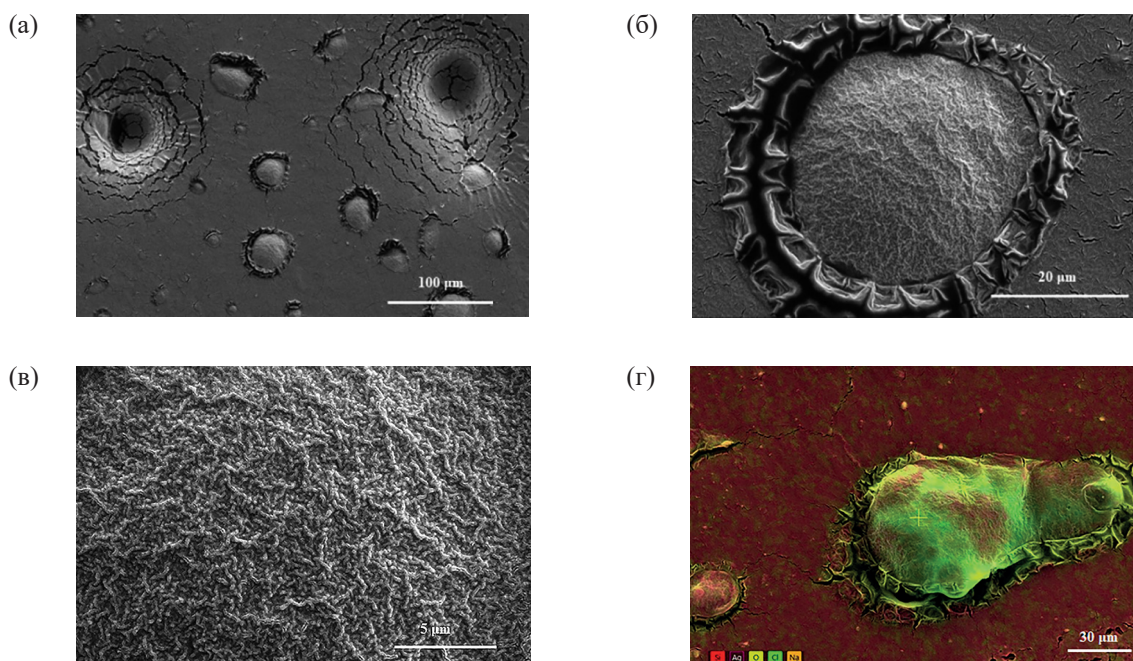


Рис. 3. Микрофотографии поверхности пленки В-АРТ, содержащей диклофенак натрия и ~11% полиэтиленгликоля. Пленка получена из PDMS-OH и TEOS в присутствии катализатора АРТЕС.

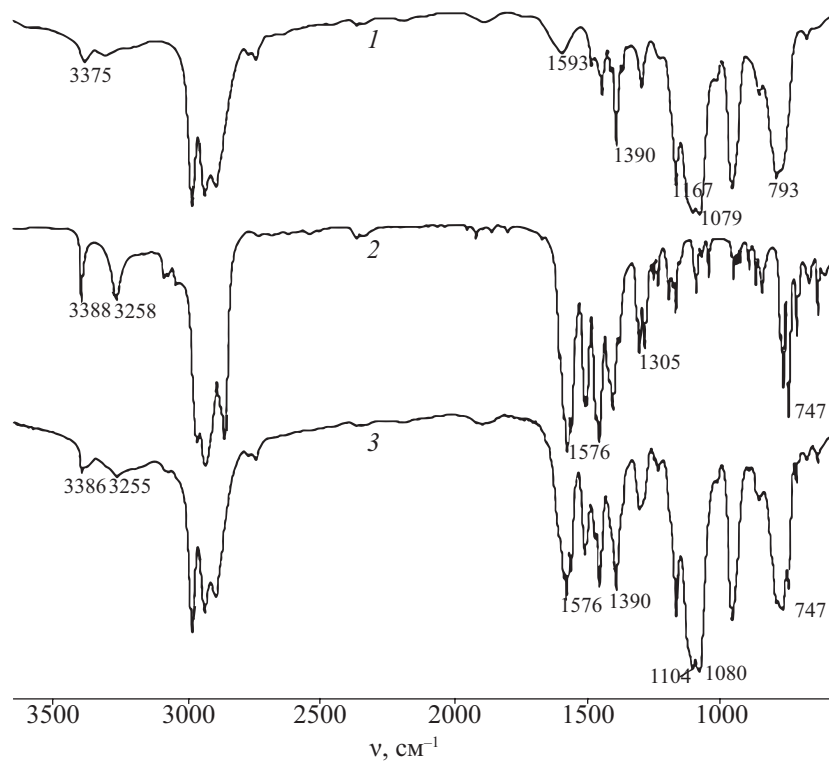


Рис. 4. ИК спектры АРТЕС (1), диклофенака натрия (2) и их смеси (3).

наблюдаются следующие изменения: исчезновение пиков деформационных колебаний (см^{-1}) APTES 1593 (NH_2), 1443 [$\text{CH}(\text{CH}_3)$], 1365, 1296 [$\text{CH}(\text{CH}_2)$], валентных колебаний диклофенака натрия 1283 (C-N), 2924 и 2854 [$\text{CH}(\text{CH}_2)$], полоса 793 (Si-O) совмещается с полосой 767 и 747 (CH) диклофенака натрия. Исчезает пик 1401 [$\nu_s(\text{COO}^-)$], но полоса 1575 [$\nu_{as}(\text{COO}^-)$] остается без изменений. В области 2700–3500 см^{-1} присутствует широкая полоса, характерная для группы NH APTES с максимумами при 3386 и 3256 см^{-1} , которые совпадают с пиками NH диклофенака натрия. Исходя из этих данных, в композиционной смеси возможна координация NH_2 -групп преимущественно с карбоксилат-ионом и гидролиз алкоксигрупп APTES с выделением этилового спирта (представлено на схеме 2).

Дифрактограммы пленки В-АПТ и диклофенака натрия показаны на рис. 5. На пленке практически отсутствуют рефлексы диклофенака натрия, что может быть следствием нарушения его кристаллической решетки вследствие взаимодействия с составляющими композита, в частности APTES. Двугорбость аморфного гало обусловлена наличием двух структурированных областей ближнего порядка аналогично ранее обнаруженному в ксерогелях диоксида кремния APTES-TEOS [18].

Пленка В-PDS (рис. 6) характеризуется наличием структурированных участков, а также неоднородных

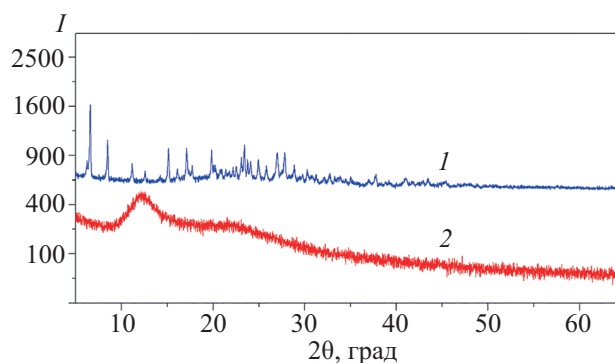
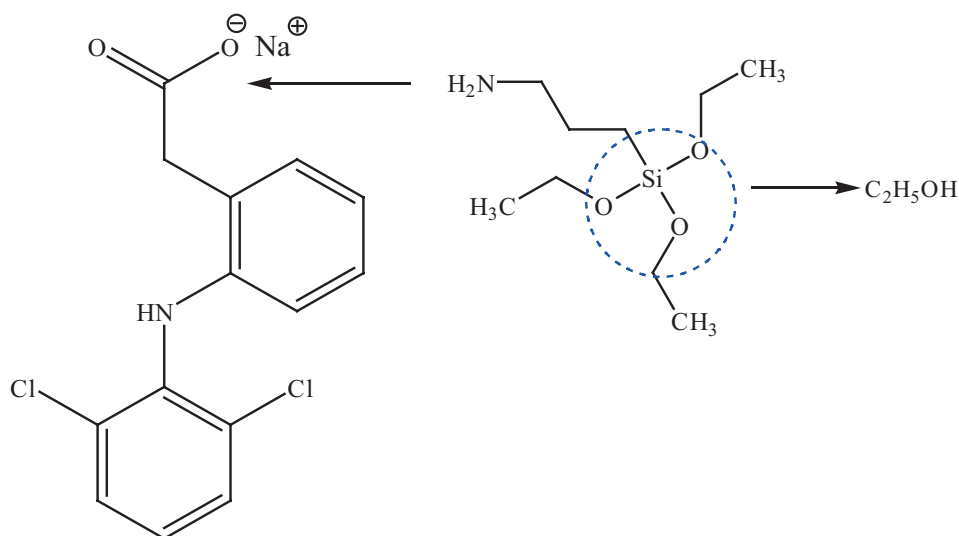


Рис. 5. Дифрактограммы диклофенака натрия (1) и пленки В-АПТ, содержащей ~11% PEG200. Пленка получена взаимодействием PDMS-OH и TEOS в присутствии катализатора APTES.

включений размерами 5–30 мкм, которые образованы гидрофильными доменами PEG200 в силиконовой матрице.

В ИК спектрах PDMS- NH_2 присутствуют характеристические полосы валентных колебаний 2961, 2925, 2880 (CH_3 и CH_2), 1260 (Si-CH_3), 1087 и 1026 (Si-O-Si), 3300–3400 см^{-1} (NH_2); деформационных колебаний 1580 (NH_2), 1450–1460 см^{-1} (CH_3 и CH_2) [24]. В ИК спектрах смеси PDMS- NH_2 и диклофенака натрия присутствуют все основные характеристические полосы PDMS- NH_2 и диклофенака натрия, и нет сдвигов полос поглощения, т. е. практически

Схема 2.



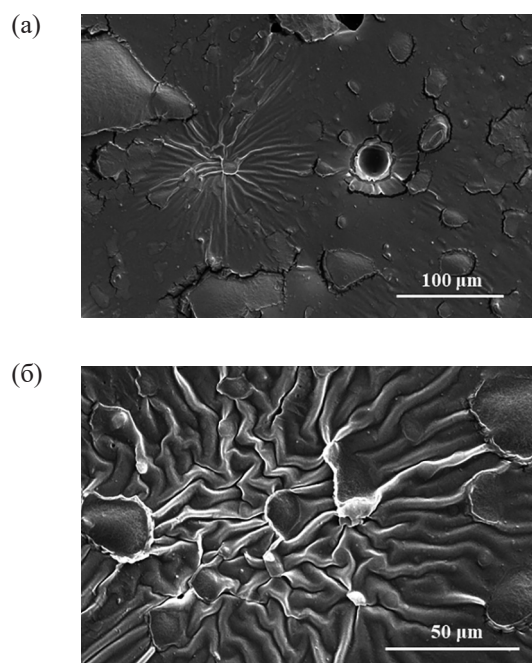


Рис. 6. Микрофотографии поверхности пленки B-PDS, содержащей диклофенак натрия и ~11% PEG200. Пленка получена взаимодействием PDMS-OH и TEOS в присутствии катализатора PDMS-NH₂.

нет взаимодействия между их функциональными группами. Вероятно, в пленке B-PDS диклофенак натрия распределен равномерно по всему образцу, что характерно для матричного распределения, и это способствует более высокой степени высвобождения (~60%) при невысокой степени набухания (до 40%).

СЭМ-изображения поверхности пленок B-HMDA (мольное соотношение диклофенак натрия:APTES:PEG = 1:3.2:6.6) и Г-HMDA (мольное соотношение диклофенак натрия:APTES:PEG = 1:3.2:13.2) показаны на рис. 7 и 8. В пленку B-HMDA (рис. 6) включены как отдельные конгломераты, образованные из ориентированно направленных «лепестков», так и области, состоящие из слоистых образований и отдельных частиц разной степени упорядоченности. С увеличением количества PEG200 в пленке Г-HMDA изменяется морфология пленки (рис. 7). СЭМ-Изображения показывают наличие конгломератов (а, б), однако лепестки менее ориентированы, чем в образце B-HMDA. В пленке появились области иной структуры, в виде цепочек (в, г), расположенных между конгломератами (д).

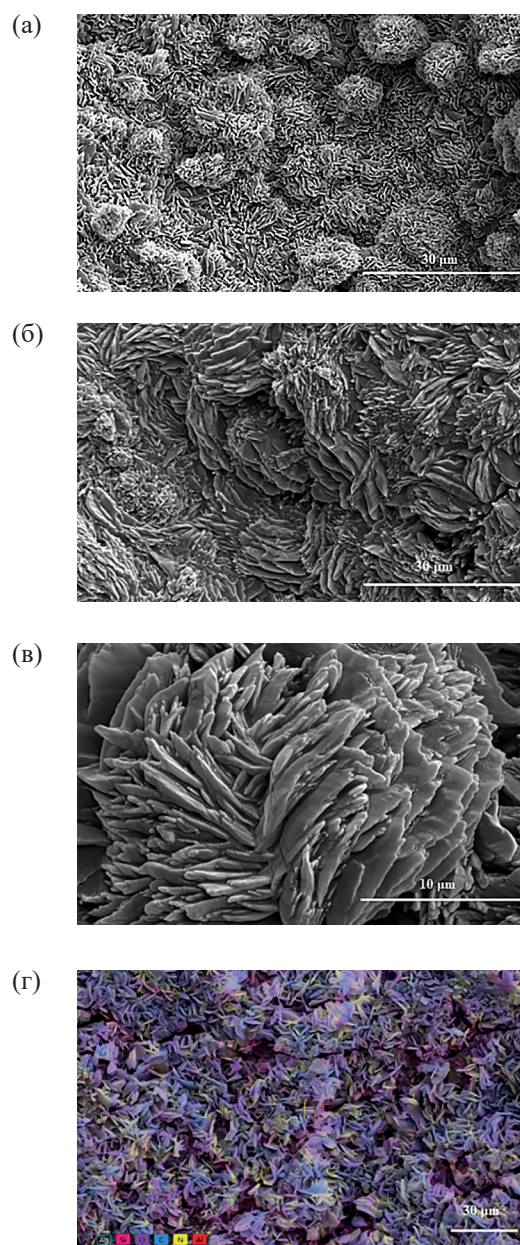


Рис. 7. Микрофотографии поверхности пленки B-HMDA, содержащей диклофенак натрия и ~11% полиэтиленгликоля. Пленка получена взаимодействием PDMS-OH и TEOS в присутствии катализатора HMDA.

Наличие структурированных частиц и областей в пленках B-HMDA и Г-HMDA, а также изменения в морфологии пленок при увеличении количества PEG является следствием специфического расположения катализатора гексаметилендиамина в смеси PDMS-OH, TEOS, PEG200 и диклофенака натрия

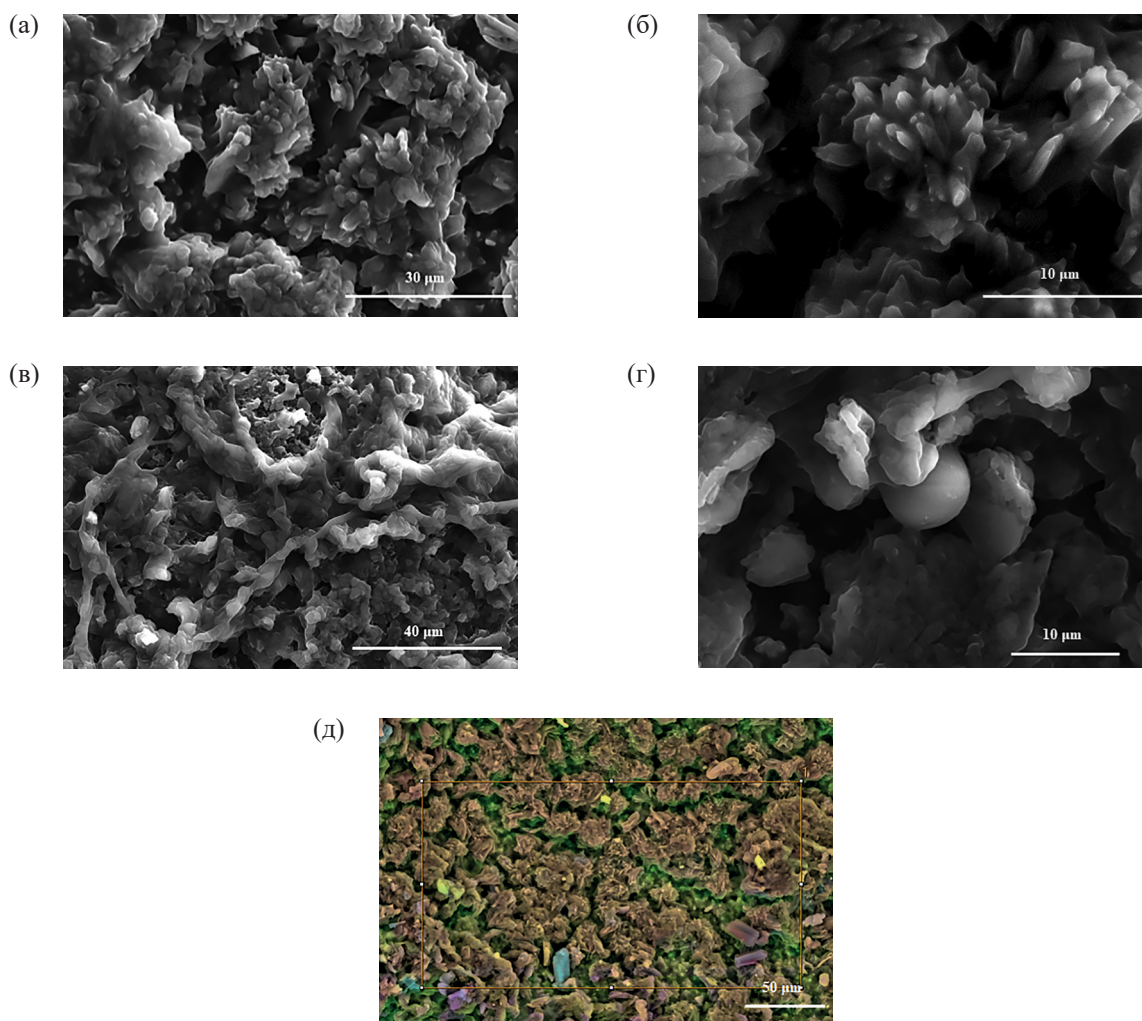


Рис. 8. Микрофотографии поверхности пленки Γ -HMDA, содержащей диклофенак натрия и $\sim 20\%$ PEG200. Пленка получена взаимодействием PDMS-OH и TEOS в присутствии катализатора HMDA.

на начальной стадии формирования пленок и их возможного взаимодействия.

На рис. 9 показаны дифрактограммы HMDA, диклофенака натрия и пленок, содержащих 11% PEG200 (B-HMDA) и 20% PEG200 (Γ -HMDA). На пленке B-HMDA не проявляются кристаллические рефлексы ни диклофенака натрия, ни HMDA, очевидно, вследствие того, что они инкорпорированы в структуру или связаны с ее компонентами. Однако на дифрактограмме пленки Γ -HMDA с 20% PEG200 наблюдаются рефлексы при $2\theta = 11.07, 14.66, 18.21, 20.89, 21.33, 21.91, 24.43, 24.86, 26.06$ и $27.72, 41.60$ и 62.68° с межплоскостными расстояниями $d = 7.99,$

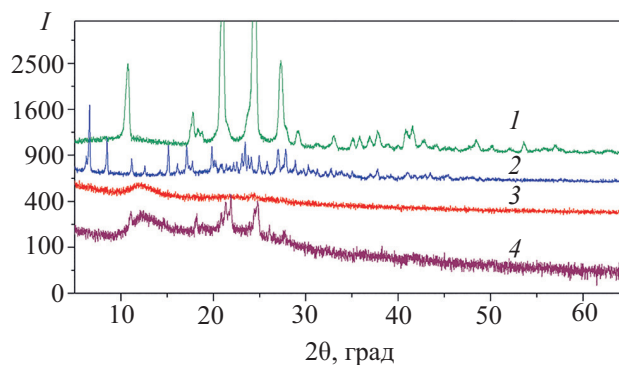


Рис. 9. Дифрактограммы гексаметилендиамина (1), диклофенака натрия (2), пленки B-HMDA (3, 11% PEG200), пленки Γ -HMDA (4, 20% PEG200).

6.04, 4.87, 4.25, 4.16, 4.06, 3.64, 3.58, 3.42, 3.22, 2.17 и 1.48 Å, свидетельствующие о возможном образовании комплекса. В этот комплекс входят диклофенак натрия и HMDA, так как их рефлексы и межплоскостные расстояния соответствуют предполагаемому комплексу (дифрактограмма диклофенака натрия имеет рефлексы с $2\theta = 20.95, 21.42, 24.94, 27.83, 41.81$ и 63.62° с межплоскостными расстояниями 4.24, 4.15, 3.57, 3.21, 2.16 и 1.46 Å; дифрактограмма HMDA имеет рефлексы с $2\theta = 21.92, 24.56, 41.50$ и 62.92° с межплоскостными расстояниями 4.06, 3.63, 2.17 и 1.48 Å). Исходя из исследований, проведенных с использованием программного обеспечения X'Pert High ScorePlus, ICSD и COD, можно предположить образование структуры, включающей диклофенак натрия, PEG и HMDA. Предполагаемая структура может содержать от 2 до 4 молекул диклофенака натрия, которые связаны друг с другом, с HMDA и PEG200.

О возможности формирования таких структур свидетельствуют изменения в ИК спектрах диклофенака натрия в смесях с HMDA и PEG200 (рис. 10 и 11). Так, в спектрах смеси диклофенака натрия и HMDA исчезают пики валентных колебаний 1401, 1575 (COO^-) диклофенака натрия и

1609 (NH) HMDA, появляется новый пик 1583 см^{-1} вследствие взаимодействия группы NH_2 с COO^- (рис. 10). В спектрах смеси диклофенака натрия и PEG200 исчезают пики валентных колебаний 1283 и 1305 см^{-1} (C–N), 1506 (фенилацетатное кольцо) и 1401 см^{-1} (COO^-), а полоса 1575 см^{-1} (COO^-) сдвигается до 1586 см^{-1} (рис. 11). Вероятно, в смеси диклофенака натрия с PEG200 имеет место взаимодействие гидроксильных групп PEG200 с карбонильной группой и образование водородных связей между NH-группой диклофенака натрия и гидроксильными группами PEG200. В спектрах смеси HMDA с PEG200 в области $3000\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ валентные колебания группы NH_2 попадают под полосу валентных колебаний O–H PEG200 с максимумом 3358 см^{-1} , который может быть суммой полос 3329 см^{-1} HMDA и 3397 см^{-1} PEG200; пик 1609 см^{-1} (NH) сдвигается и раздваивается на две полосы 1602 и 1653 см^{-1} . Изменения в ИК спектрах при взаимодействии HMDA с PEG200 происходят вследствие образования водородных связей между гидроксильной и аминной группами. Вероятные взаимодействия между диклофенаком натрия, HMDA и PEG200 представлены на схеме 3.

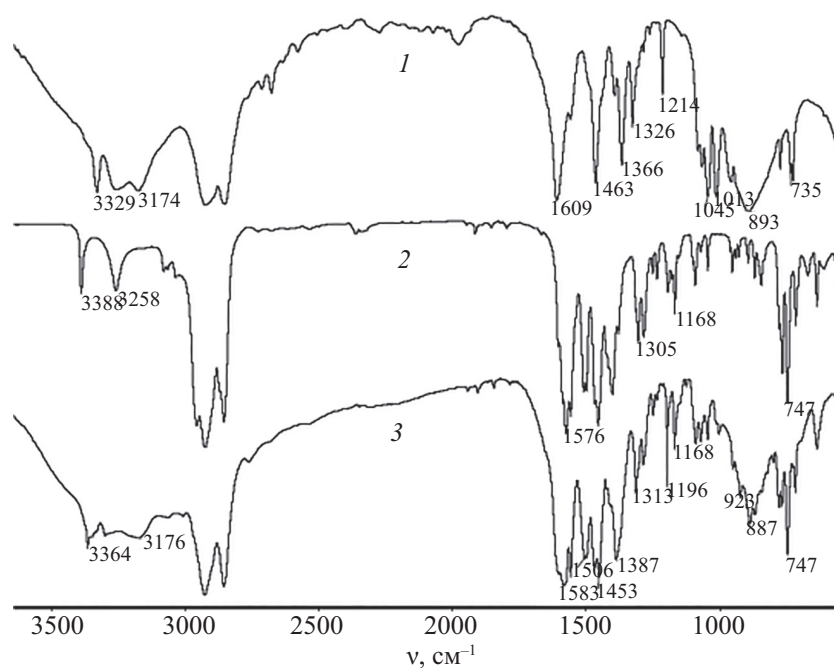


Рис. 10. ИК спектры HMDA (1), диклофенака натрия (2) и их смеси (3).

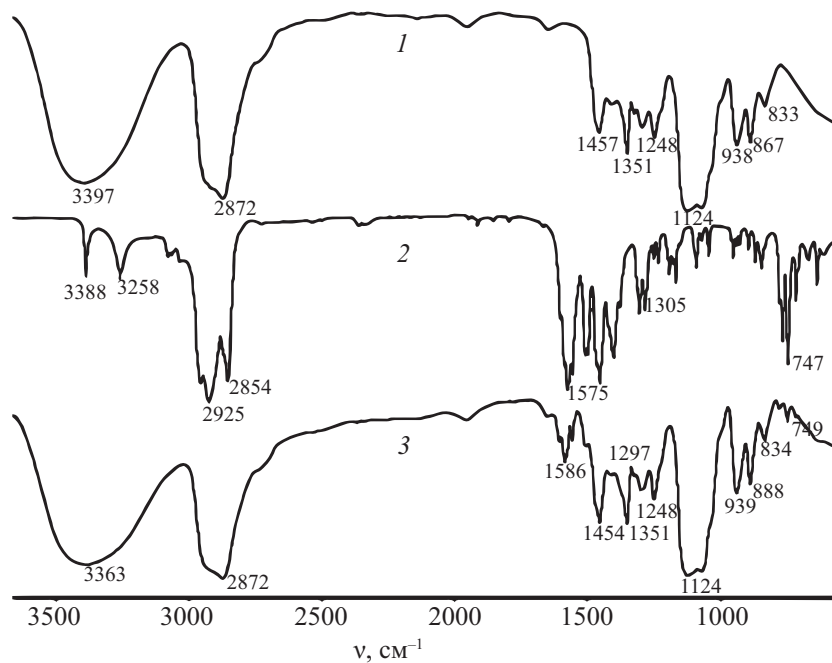
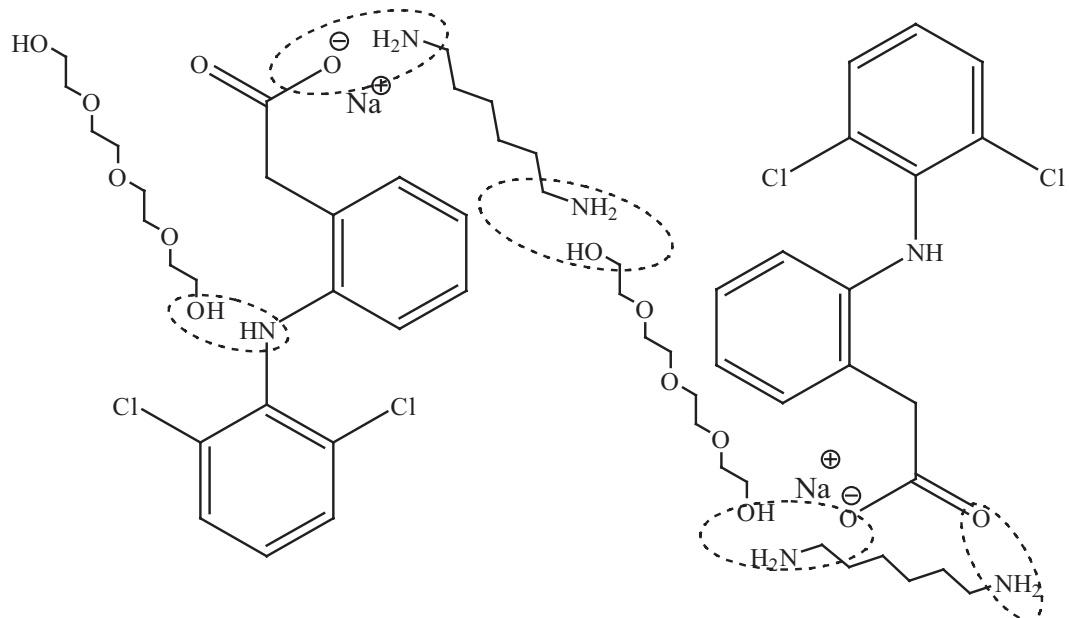


Рис. 11. ИК спектры PEG200 (1), диклофенака натрия (2) и их смеси (3).

Схема 3.



ВЫВОДЫ

Молекулярная масса и химическое строение исследованных аминных катализаторов оказывают существенное влияние на морфологию, набухание, свободную поверхностную энергию пленок, и в конечном итоге, определяют кинетику и степень высвобождения диклофенака натрия. При использовании в качестве катализаторов диаминобутана и гексаметилендиамин вероятен механизм высвобождения диклофенака натрия, обусловленный набуханием, так как количество высвобождаемого из пленок диклофенака увеличивается с повышением степени набухания. Повышению степени набухания способствует наличие полиэтиленгликоля в гидрофобных силиконовых матрицах. Обнаружено, что при содержании 20% PEG200 в пленках с гексаметилендиамином формируются структуры, включающие диклофенак натрия, PEG200 и HMDA. При использовании в качестве катализатора APTEs степень высвобождения диклофенака натрия не зависит от степени набухания. С одной стороны, наличие PEG200 способствует набуханию, что согласуется с известными данными о его роли «проводника» водных растворов в гидрофобные матрицы, и набухание происходит за счет разрывания полимерных цепей между узлами сетки. Но, с другой стороны, в композиционной смеси с APTEs PEG200 играет роль резервуара, в который включен диклофенак натрия, координированный с катализатором, вследствие чего не происходит его диффузия во внешнюю среду. Сравнение значений свободной поверхностной энергии и соотношений их полярных и дисперсионных составляющих позволяет сделать предварительные предположения о морфологии пленок (расположении функциональных групп компонентов внутри или на поверхности пленок, их взаимодействии друг с другом). В ряду исследованных соединений три низкомолекулярных амина (APTEs, DAB и HMDA) выполняют роль катализаторов, но в отличие от высокомолекулярного диамин PDMS-NH₂ они одновременно могут служить модификаторами модельного лекарственного соединения диклофенака натрия при наличии в системе гидрофилизующего компонента – полиэтиленгликоля.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступные реагенты без дополнительной очистки: полидиметилсилоксан с концевыми гидроксильными группами PDMS-OH (Gelest, DMS-S32, 1800–2200 сСт, ~36000 г/моль), полидиметилсилоксан с концевыми аминными группами PDMS-NH₂ (Gelest, DMS-A11, 10–15 сСт, 850–900 г/моль), 3-аминопропилтриэтоксисилан (APTEs, Gelest), тетраэтоксисилан (TEOS, Sigma-Aldrich, 99%), полиэтиленгликоль (PEG200, Sigma-Aldrich), диклофенак натрия (Sigma-Aldrich), гексаметилендиамин (1,6-диаминогексан, HMDA, Sigma-Aldrich, 98%), диаминобутан (1,4-бутандиамин, DAB, Fluka AG, Buchs SG, ≥99%), метилениодид (98%, ООО РЕАХИМ). Гексаметилендиамин и диаминобутан – кристаллические вещества с температурами плавления 38 и 27°C соответственно. Физиологический раствор (0.9%-ный раствор NaCl) готовили растворением 9 г NaCl (ХЧ, ООО РЕАХИМ) в 1 л дистиллированной воды (дистиллятор Z-5Z, Nanjing Everich Medicare Import & Export Co. Ltd). Диклофенак натрия представляет собой субстанцию, ИК спектр и дифрактограмма которой совпадают с данными [25] для безводной формы. Диклофенак натрия относится к классу II (низкая растворимость, высокая проницаемость), согласно системе BCS (Биофармацевтическая классификационная система).

Синтез композитных образцов. Композиты получали в виде объемных образцов (А, Б), представляющих собой цилиндры высотой 0.5–0.6 см и диаметром 2.5 см, и пленок (В и Г) толщиной 0.3–0.5 мм. Состав образцов (мас%, ммоль) приведен в табл. 1.

Синтез объемных образцов (А). 1.8 г PDMS-OH смешивали с 0.07 г TEOS, тщательно перемешивали вручную в течение 4–5 мин, затем добавляли последовательно 0.06 г диклофенака натрия, 0.07 г катализатора (APTEs, PDMS-NH₂ или HMDA) или 0.054 г DAB, вновь перемешивали 2–3 мин, и затем подвергали ультразвуковому воздействию в течение 5 мин.

Синтез объемных образцов, содержащих 11% PEG200 (Б). 1.8 г PDMS-OH сначала смешивали с 0.25 (или 0.5) г PEG200, тщательно перемешивали в течение 4–5 мин, затем добавляли 0.06 г диклофенака натрия, 0.07 г катализатора (APTEs, PDMS-NH₂) или 0.027 г катализатора DAB. После перемешивания

в течение 8–10 мин смесь оставляли в термощкафу при 39–40°C до формирования сшитого образца.

Синтез композитных пленок В и Г. Готовые композитные смеси сразу выливали в пластиковые чашки Петри диаметром 4.5 см. В результате образуются пленки, легко снимаемые с пластиковой поверхности. Все образцы готовили при комнатной температуре (23–25°C), но в случае диаминобутана и гексаметилендиамина смесь подогревали до 40°C, чтобы перевести амины в жидкую форму. После смешения всех компонентов образцы помещали в термостат и выдерживали при 39–40°C до образования сшитого композита.

Высвобождение диклофенака натрия в 0.9%-ном растворе NaCl определяли спектрофотометрически (Cary 100 UV-Vis Spectrophotometer, Agilent Technologies) при длине волны 275 нм. Из каждого образца вырезали по три фрагмента массой 0.05–0.1 г и помещали в 5 мл раствора NaCl в пробирки Эппендорфа. Через определенные интервалы времени растворы отбирали и определяли в них количество десорбированного диклофенака натрия, в пробирки заливали свежую порцию раствора NaCl. Количество высвобожденного диклофенака натрия рассчитывали, как среднее 3 измерений. В течение всего времени эксперимента образцы выдерживали в термостате при 37–38°C. Среднеквадратическое отклонение измерений R^2 составляло 0.87–0.99 для объемных образцов и 0.96–0.99 для пленок.

Набухание образцов. Взвешенные фрагменты образцов (0.15–0.2 г) помещали в бюксы с 5 мл раствора NaCl, оставляли при температуре 37–38°C, периодически помешивая вручную. Через каждые 24 ч сливали жидкость, доставали образец, сушили фильтровальной бумагой и взвешивали. Затем образец вновь помещали в свежую порцию раствора NaCl. Коэффициент набухания рассчитывали по отношению прироста в весе к начальному весу образца:

$$\text{Набухание, \%} = \frac{w - w_0}{w_0} \cdot 100\%,$$

где w_0 – начальный вес образца, w – вес набухшего образца через определенный интервал времени.

Измерения контактных углов смачивания пленок полярным (вода) и неполярным (метилениодид) растворителями проведены на приборе для определения контактных углов смачивания

CAM 101 (KSV Instruments Ltd, Finland). Прибор оснащен программным обеспечением для расчета свободной поверхностной энергии и ее полярной и дисперсионной составляющих методами разных авторов (Зисмана, Фоукса, Ву и Оунса, Вендта, Рабеля и Кьельбле) [26] по измеренным значениям углов смачивания. Контактные углы смачивания замеряли на трех разных участках пленки в течение 30 с (60 кадров). Отклонения от среднего значения составляли $\pm 2\%$ на пленках с APTES, PDMS-NH₂ и диаминобутаном и $\pm 6\%$ на пленках с гексаметилендиаминном. Для расчета свободной поверхностной энергии методом Оунса, Вендта, Рабеля и Кьельбле использовали значения первых 10 с (35–37 кадров), так как в этом интервале изменение углов из-за особенностей поверхности пленок было минимальным ($\pm 0.15^\circ$) для всех растворителей.

Морфологические исследования поверхности пленок выполнены методом сканирующей электронной микроскопии на сканирующем электронном микроскопе Prisma E SEM (ThermoFisher). ИК спектры образцов сняты на приборе FTIR Avatar Nicolet. Дифрактограммы сняты на рентгеновском дифрактометре EMPYREAN, Panalytical Company (45 кВ, 40 мА) с облучением Cu-K α .

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Фармазян Зоя Меликовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9841-5586>

Атабекян Мари Лёваевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5265-5469>

Акопян Эдуард Акопович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2409-1894>

Топузьян Виген Оникович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1721-1993>

Аракелова Эмма Рубеновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6640-8998>

Григорян Сусанна Левоновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6342-4060>

Григорян Степан Григорьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7193-9803>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mojsiewicz-Pieńkowska K.* In: Handbook of Polymers for Pharmaceutical Technologies. Beverly: Scrivener Publishing LLC, 2015. Vol. 2. P. 363. <https://doi.org/10.1002/9781119041412ch13>
2. *Mashak A., Rahimi A.* // Iran. Polym. J. 2009. Vol. 18. N 4. P. 279.
3. *Aliyar H., Schallau G.* // Therapeutic Delivery. 2015. Vol. 6. N 7. P. 827. doi 10.4155/tde.15.39
4. *Stewart S., Domínguez-Robles J., Donnelly R., Larrañeta E.* // Polymers. 2018. Vol. 10. N 12. P. 1379. doi 10.3390/polym10121379
5. *Rongthong T., Qnouch A., Maue Gehrke M., Paccou L., Oliveira P., Danede F., Verin J., Vincent C., Willart J.F., Siepmann F., Siepmann J.* // Regen. Biomater. 2023. Vol. 10. Art. ID rbad008. doi 10.1093/rb/rbad008
6. *Siepmann J., Peppas N.A.* // Adv. Drug Deliv. Rev. 2001. Vol. 48. P. 39. doi 10.1016/j.addr.2012.09.028
7. *Gao Z., Schulze Nahrup J., Mark J.E., Sakr A.* // J. Appl. Polym. Sci. 2003. Vol. 90. P. 658. doi 10.1002/app.12700
8. *Langer R., Peppas N.A.* // Rev. Macromol. Chem. Phys. 1983. Vol. C23. P. 61. doi 10.1080/07366578308079439
9. *Snorraddottir B.S., Gudnason P., Scheving R., Thorsteinsson F., Masson M.* // Pharmazie. 2009. Vol. 64. N 1. P. 19. doi 10.1691/ph.2008.8206
10. *Snorraddottir B.S., Gudnason P., Thorsteinsson F., Masson M.* // Eur. J. Pharm. Sci. 2011. Vol. 42. N 5. P. 559. doi 10.1016/j.ejps.2011.02.0111
11. *Mazurek P., Brook M.A., Skov A.L.* // Langmuir. 2018. Vol. 34. N 38. P. 11559. doi 10.1021/acs.langmuir.8b02039
12. *Malcolm R., McCullagh S., Woolfson A., Gorman S., Jones D., Cuddy J.* // J. Control. Release. 2004. Vol. 97. N 2. P. 313. doi 10.1039/b313483k
13. *Soulas D.N., Sanopoulou M., Papadokostaki K.G.* // Mater. Sci. Eng. 2013. Vol. 33. N 4. P. 2122. doi 10.1002/app.38711
14. *Brook M.A., Holloway A.C., Kenneth K., Ng., Hrynyk M., Moore C., Ryan L.* // Int. J. Pharm. 2008. Vol. 358. N 1. P. 121. doi 10.1016/j.ijpharm.2008.02.029
15. *Rajendra V., Gonzaga F., Brook M.A.* // Langmuir. 2012. Vol. 28. P. 1470. doi 10.1021/la203550
16. *Atabekyan M.L., Farmazyan Z.M., Grigoryan S.G., Lavanant L., Topuzyan V.O.* Pat. EU 4322906 (2024); Pat. JP 2024514128A (2024); Pat. 3214923 (2023) Canada; Pat. US 20240197648 (2024).
17. *Ottenbrite R.M., Wall J.S., Siddiqui J.A.* // J. Am. Ceram. Soc. 2000. Vol. 83. N 12. P. 3214. doi 10.1111/j.1151-2916.2000.tb01709.x
18. *Farmazyan Z.M., Atabekyan M.L., Hakobyan E.H., Shahkhatuni A.G., Arakelova E.R., Grigoryan S.L., Grigoryan S.G., Topuzyan V.O.* // Chem. J. Armenia. 2022. Vol. 75. N 3–4. P. 321. doi 10.54503/0515-9628-2022.75.3-321
19. *Sánchez-Téllez D.A., Rodríguez-Lorenzo L.M., Téllez-Jurado L.* // Carbohydrate Polym. 2019. Vol. 249. P. 115590. doi 10.1016/j.carbpol.2019.115590
20. *Carelli V., Di Colo G.* // J. Pharm. Sci. 1983. Vol. 72. N 3. P. 316. doi 10.1002/jps.2600720329
21. *Colo G.D.* // Biomaterials. 1992. Vol. 13. N 12. P. 850. doi 10.1016/0142-9612(92)90178-q
22. *Peña-Alonso R., Rubio F., Rubio J., Oteo J.L.* // J. Mat. Sci. 2007. Vol. 42. N 2. P. 595 doi 10.1007/s10853-006-1138-9
23. *Kovala-Demertzi D., Mentzafos D., Terzis A.* // Polyhedron. 1993. Vol. 12. N 11. P. 1361. doi 10.1016/s0277-5387(00)84327-2
24. *Tasić A.M., Pergal M.V., Antić M.P., Antić V.V.* // J. Serb. Chem. Soc. 2017. Vol. 82. N 12. P. 1395. doi 10.2298/JSC170427082T
25. *Bartolomei M., Rodomonte A., Antoniella E., Minelli G., Bertocchi. P.* // J. Pharm. Biomed. Anal. 2007. Vol. 45. N 3. P. 443. doi 10.1016/j.jpba.2007.07.002
26. *Kloubek J.* // Adv. Colloid Interface Sci. 1992. Vol. 38. P. 99. doi 10.1016/0001-8686(92)80044-x

Amino Catalysts in the Synthesis of Cross-Linked Silicone Diclofenac-Containing Composites

Z. M. Farmazyan¹, M. L. Atabekyan¹, E. A. Akobyan¹, V. O. Topuzyan¹,
E. R. Arakelova², S. L. Grigoryan², and S. G. Grigoryan^{1,*}

¹ *Institute of Fine Organic Chemistry named after A. L. Mnjoyan,
Scientific and Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry
of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia,
Yerevan, 0014 Armenia*

² *National Polytechnic University of Armenia, Yerevan, 0009 Armenia
e-mail: grigstepan@yahoo.com

Received September 13, 2024; revised October 21, 2024; accepted November 7, 2024

Low molecular mono- and diamines (3-aminopropyltriethoxysilane, hexamethylenediamine, 1,4-diaminobutane), and high molecular weight polydimethylsiloxane with terminal amine groups were studied as catalysts in the synthesis of cross-linked composite films based on polydimethylsiloxane with terminal hydroxyl groups, tetraethoxysilane a cross-linking agent and containing sodium diclofenac as a physiologically active compound. Polyethylene glycol PEG200 was used as a hydrophilizing component for the hydrophobic silicone matrix. The chemical structure of amine catalysts and polyethylene glycol presence have significant effect on structure and properties of the composites, thereby determining the kinetics and degree of prolonged release of diclofenac from the films.

Keywords: polydimethylsiloxane, amine catalysts, polyethylene glycol, composite films, diclofenac sodium