

На правах рукописи

БАЙРАМОВ ДАНИР ФАНИСОВИЧ

**ВЗАИМО- И САМОДИФФУЗИЯ В СИСТЕМАХ
ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОН – ВОДА И
ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОН-ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ**

02.00.06 – Высокомолекулярные соединения

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Москва – 2002

Работа выполнена в Институте нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН и в Институте физической химии РАН

Научные руководители:

доктор химических наук,
профессор Чалых А.Е.

кандидат химических наук,
Фельдштейн М.М.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор Касаикин В.А.

доктор химических наук,
профессор Ямпольский Ю.П.

Ведущая организация:

Институт химической физики им.
академика Н.Н. Семенова РАН

Защита состоится "23" мая 2002 г. на заседании диссертационного
совета Д 002.234.01 в Институте нефтехимического синтеза им. А.В.
Топчиева РАН по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 29

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института
нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН

Автореферат разослан "16" апреля 2002 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук

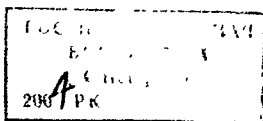


Портных Е.Б.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**Актуальность темы.**

Исследование смесей поливинилпирролидона (ПВП) и полиэтиленгликоля (ПЭГ) представляет несомненный интерес как с чисто научной, так и с практической точек зрения. Показано, что в основе фазовой совместимости смесей ПВП с низкомолекулярным ПЭГ лежит образование водородно-связанного комплекса, возникающего за счет взаимодействия концевых гидроксильных групп ПЭГ с карбонильными группами в мономерных звеньях макромолекул ПВП. Поскольку гибкие цепочки ПЭГ, связанные с ПВП по обеим гидроксильным группам, выполняют роль Н-связанных шпиков между длинными цепями ПВП, растворы ПВП/ПЭГ имеют целый ряд весьма интересных и полезных физических свойств, таких как адгезия к субстратам различной природы, высокая эластичность и диффузионная подвижность, необычное фазовое поведение, включающее появление двух температур стеклования в определенном интервале концентраций компонентов.

Адгезия, высокоэластические и транспортные свойства смесей ПВП/ПЭГ обуславливают то, что эти системы представляют интерес для медицины в качестве диффузионных матриц трансдермальных терапевтических систем, предназначенных для длительной непрерывной подачи лекарственных средств непосредственно через кожу пациента с заданной скоростью. При этом диффузионные свойства смесей ПВП/ПЭГ являются одними из важнейших характеристик таких трансдермальных терапевтических систем.



Целью настоящей работы явилось систематическое изучение взаимо- и самодиффузии в системах ПВП/вода и ПВП/ПЭГ.

В работе решались следующие задачи:

1. Изучение механизма и кинетики самопроизвольного образования растворов ПВП/вода и ПВП/ПЭГ в широком интервале температур. Получение информации о фазовом состоянии смесей в градиентных структурах.
2. Изучение влияния молекулярной массы ПВП и ПЭГ, а так же роли концевых ОН - групп ПЭГ на совместимость и взаимодиффузию компонентов в системе.
3. Изучение температурных и концентрационных зависимостей коэффициентов диффузии в системах ПВП/вода и ПВП/ПЭГ.
4. Определение термодинамических параметров взаимодействия компонентов в системах ПВП/вода и ПВП/ПЭГ по диффузионным данным.
5. Выявление закономерностей, позволяющих прогнозировать диффузионную подвижность низкомолекулярных веществ (в частности, лекарств) в смесях ПВП/ПЭГ.

Научная новизна.

1. Впервые изучена трансляционная и молекулярная подвижность в системах ПВП/вода и ПВП/ПЭГ в широком интервале температур, концентраций и молекулярных масс компонентов. Показано, что диффузионные процессы в указанных системах хорошо описываются в рамках феноменологической теории диффузии и классической теории свободного объема, а в разбавленных растворах подчиняются теории Флори-Хаггинса.

2. Диффузионными методами впервые показана определяющая роль концевых гидроксильных групп молекул ПЭГ в образовании совместимых смесей ПВП/ПЭГ.
3. Впервые прослежена корреляционная зависимость между диффузионными характеристиками, вязкоупругими и адгезионными свойствами смесей ПВП/ПЭГ. Показано, что весь концентрационный интервал растворов ПВП/ПЭГ можно разделить на область стабильных растворов и область, в пределах которой наблюдаются фазовые изменения, вызванные формированием водородно-связанного комплекса ПВП/ПЭГ.
4. Впервые показано, что ПВП подвергается самопроизвольной термической сшивке при температурах 185-200°C. Изучены кинетика и закономерности образования термически сшитых продуктов ПВП.

Практическая значимость работы.

1. Полученные в диссертационной работе результаты по термической стабильности поливинилпирролидона, а также свойствам его термически сшитых продуктов должны учитываться при разработке технологий производства материалов медицинского и другого назначения.
2. Полученные в диссертационной работе диффузионные характеристики систем ПВП/вода и ПВП/ПЭГ могут быть рекомендованы к использованию при разработке терапевтических систем для контролируемой подачи лекарств на основе гидрогелей ПВП/ПЭГ.

Автор выносит на защиту:

- результаты экспериментального изучения механизма и кинетики самопроизвольного растворения ПВП в воде и ПЭГ,

- результаты изучения влияния молекулярных масс ПВП, ПЭГ и концентрации концевых гидроксильных групп олигоэтиленгликолей на термодинамическую совместимость в системах ПВП/ПЭГ,
- результаты наблюдений за процессом кристаллизации и плавления ПЭГ в диффузионных градиентах систем ПВП/ПЭГ,
- экспериментальные данные по температурным и концентрационным зависимостям коэффициентов диффузии в системах ПВП/вода и ПВП/ПЭГ,
- результаты расчетов термодинамических параметров взаимодействия в системах ПВП/вода и ПВП/ПЭГ,
- результаты изучения термической стабильности ПВП.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены и обсуждены на ежегодных Международных симпозиумах по контролируемой подаче лекарственных веществ (Controlled Release Society): Бостон 1999г., Париж 2000г., Сан Диего 2001г.; на ежегодном съезде Американского химического общества (Сан Франциско, 2000 г.), на XXIII ежегодном съезде Общества США по изучению адгезии (Вильямсбург, 2000 г.); на семинарах факультетов Фармацевтики и Материаловедения Университета штата Миннесота (Миннеаполис, США, 2000 и 2001 гг.).

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложений. Работа изложена на 153 страницах, содержит 100 рисунков и 20 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор.

Рассмотрены физико-химические свойства объектов настоящего исследования: поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля, особое внимание уделено свойствам систем ПВП/вода и ПВП/ПЭГ.

Поливинилпирролидон растворим в низкомолекулярных полиэтиленгликолях ($M_n \leq 600$), в то же время вопрос об аморфном расслоении в системах ПВП/ПЭГ разных молекулярных масс остается открытым. Совместимость системы ПВП/ПЭГ-400 обусловлена водородным взаимодействием между концевыми гидроксильными группами ПЭГ и кислородными атомами карбонильных групп звеньев ПВП. Из анализа всей совокупности свойств системы ПВП/ПЭГ-400 можно сделать вывод о существовании водородно-связанного, сетчатого комплекса между компонентами. В связи с этим, растворение ПВП в ПЭГ рассматривается как двухстадийный процесс, проходящий через стадию образования стехиометрического комплекса ПВП/ПЭГ и его последующего растворения в избытке ПЭГ. Однако этот механизм растворения ПВП, несмотря на его кажущуюся сбалансированность, требует проведения дополнительных исследований.

Объекты и методы исследования.

В качестве объектов исследования использовали поли(N-винилпирролидон) различных молекулярных масс (BASF, табл.1), полиэтиленгликоли различных молекулярных масс $M_n=200+6000$ (Aldrich, $T_{пл.} = -65+59$). В работе также исследовали смеси исходных веществ в

виде пленок, приготовленных из общего растворителя (вода, этанол) с последующим их высушиванием.

Таблица 1

Характеристики образцов ПВП

ПВП	M_n	M_w	T_c (°C)	n_D (25 °C)
ПВП-1	1300	2500	93	1,530
ПВП-2	2500	9000	129	1,535
ПВП-3	12000	40000	168	1,540
ПВП-4	360000	1250000	178	1,540

Совместимость и взаимодиффузию в системах ПВП/вода и ПВП/ПЭГ исследовали микроинтерференционным методом на автоматическом диффузиометре ОДА-2 (ИФХ РАН). Методики проведения экспериментов, построения концентрационных профилей и расчета коэффициентов диффузии не отличались от традиционных. Ошибка в определении коэффициентов взаимодиффузии составляла 10-15%. Метод рефрактометрии применялся в качестве дополнительного к микроинтерферометрическому методу.

Самодиффузию индивидуальных ПЭГ и парциальные трансляционные подвижности компонентов в смесях ПВП/ПЭГ различных составов изучали методом ЯМР-эхо в интервале температур 20-80°C с точностью $\pm 1^\circ\text{C}$. Измерения проводили на диффузиометре ЯМР с импульсным градиентом магнитного поля производства ФРТ (FEGRIS 400), рабочая частота протонов - 400МГц. Ошибка в определении коэффициентов самодиффузии составляла 10%.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) применялась для исследования фазового состояния исходных объектов, а также их смесей. Измерения выполнялись на калориметре фирмы “Mettler” TA 4000, снабженном приставкой DSC-30 и калиброванным по индию. Термограммы нагревания в области температур от -100° до 250°C получали при сканировании со скоростью $20\text{ К}\cdot\text{мин}^{-1}$. Метод золь-гель гравиметрии применяли для изучения термической стабильности ПВП и влияния отжига на растворимость полимера в воде. Метод ИК-спектроскопии применялся для исследования структуры отожженных образцов ПВП. ИК-Фурье спектры пленок ПВП снимали на спектрометре IFS-113v (фирмы “Bruker”).

Диффузионные зоны.

Для систем ПВП/вода интерференционная картина диффузионной зоны свидетельствует о полной совместимости компонентов. Кинетика формирования переходной зоны является Фиковской, при этом профили концентрационного распределения обладают высокой асимметрией, выраженной в их вытянутости в направлении от стеклообразного ПВП в сторону растворителя. Такая форма кривых концентрационного распределения типична для систем “стеклообразный полимер – низкомолекулярный растворитель”.

Обобщая полученный материал, касающийся влияния ММ ПЭГ на совместимость в системах ПВП/ПЭГ, можно выделить три группы ПЭГ (рис.1), образующих в расплавах с ПВП: I-неограниченно совместимые смеси ($\text{ММ}_{\text{ПЭГ}} < 1000\text{ г/моль}$); II-частично совместимые смеси ($1000 \leq \text{ММ}_{\text{ПЭГ}} \leq 3000\text{ г/моль}$); III- несовместимые смеси ($\text{ММ}_{\text{ПЭГ}} > 3000$

г/моль). При этом, как видно из рис.1, наблюдается прямая корреляция между концентрацией концевых ОН-групп ПЭГ и совместимостью системы ПВП/ПЭГ.

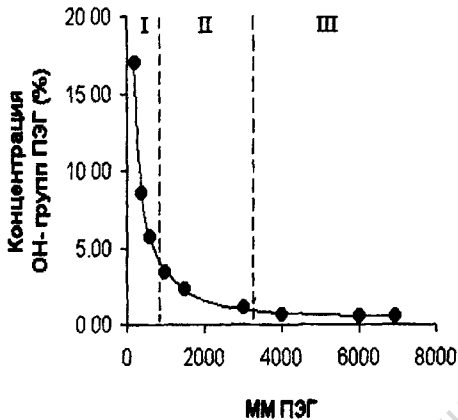


Рис. 1. Влияние ММ ПЭГ и концентрации концевых ОН-групп ПЭГ на совместимость в системе ПВП/ПЭГ:
 I-неограниченно совместимые смеси;
 II-частично совместимые смеси;
 III- несовместимые смеси.

Типичные интерферограммы переходных зон ПВП/ПЭГ для полиэтиленгликолей, совместимых в расплавах с поливинилпирролидоном, представлены на рис. 2 и 3. Профили концентрационного распределения в переходных зонах ПВП/ПЭГ обладают высокой асимметрией (рис.4), а кинетика формирования переходных зон является Фиковской (рис.5). Взаимодиффузия компонентов сопровождается контракцией объема системы, что выражается в движении изоконцентрационной плоскости, совпадающей с объемно-центрированным сечением системы (плоскостью Матано) в сторону фазы чистого ПВП.

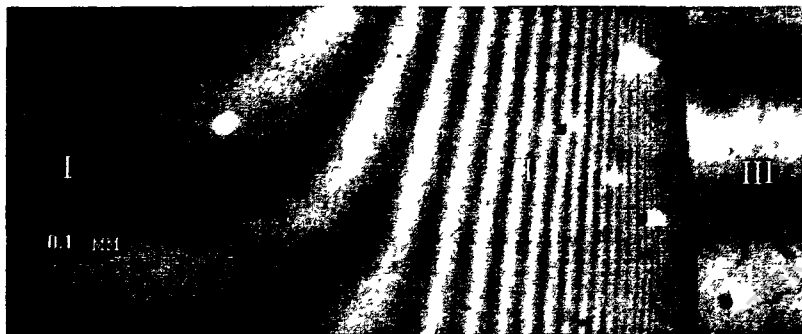


Рис. 2. Интерферограмма переходной зоны в системе ПЭГ-1500 (слева)/ПВП-2. Время контакта 60 мин. $T = 80^{\circ}\text{C}$. I-фаза чистого ПЭГ, II – фаза смешанных растворов ПВП/ПЭГ, III – фаза чистого ПВП.



Рис. 3. Интерферограмма диффузионной зоны в системе ПЭГ-400 (слева)/ПВП-2+19%ПЭГ-400. Время контакта 25 мин. $T = 80^{\circ}\text{C}$. I-фаза чистого ПЭГ, II – фаза смешанных растворов ПВП/ПЭГ, III – фаза ПВП-2+19%ПЭГ-400.

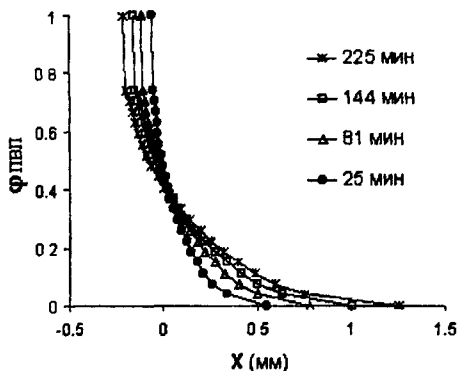


Рис. 4. Профили концентрации в системе
ПВП-2/ПЭГ-400. $T=60^\circ\text{C}$

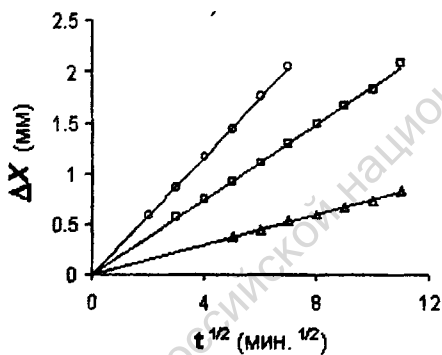


Рис. 5. Кинетика роста зоны взаимодиффузии в системах:

ПВП-2/ПЭГ-200 (o); ПВП-2/ПЭГ-600 (□); ПВП-2/ПЭГ-1500(Δ). $T=80^\circ\text{C}$

О термической стабильности ПВП.

Иная ситуация в зоне взаимодиффузии ПВП/вода и ПВП/ПЭГ наблюдается для образцов ПВП, подвергнутых высокотемпературному отжигу при 190°C . В этом случае на интерферограммах переходных зон, помимо оптической границы, возникает фазовая граница, локализованная в области разбавленных растворов ПВП. Такое поведение ПВП можно объяснить только протеканием реакций, приводящих к об-

разованию пространственно сшитых гель-фракций, обнаруживаемых при проведении золь-гель анализа отожженных образцов ПВП (рис.6). Отжиг поливинилпирролидона сопровождается не только увеличением содержания гель-фракции полимера со временем, но и возрастанием плотности сшивки геля.

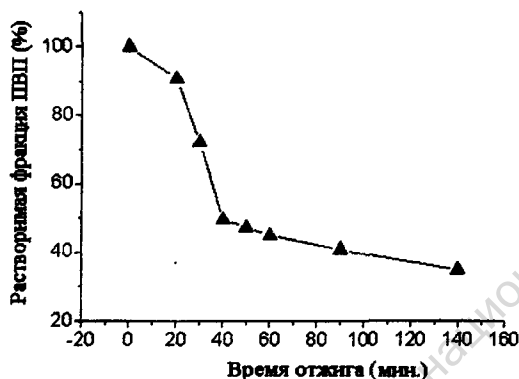


Рис. 6. Кинетика накопления гель-фракции ПВП в процессе термического отжига при 190 °C.

Коэффициенты диффузии в системах ПВП/вода и ПВП/ПЭГ.

Профили концентрационного распределения в переходных зонах были использованы для расчета коэффициентов взаимодиффузии D^V методом Матано-Больцмана. Концентрационные зависимости D^V в системах ПВП/вода и ПВП/ПЭГ изменяются по выпуклым кривым, как правило, проходящим через максимумы при $\phi_1 \approx 0,6 - 0,8$ (рис.7,8). Высота максимумов в системах ПВП/ПЭГ увеличивается при переходе от систем с низкомолекулярным ПВП к системам с высокомолекулярным ПВП. Повышение температуры ведет к возрастанию D^V во всей области составов. Во всех случаях температурные зависимости D^V хорошо аппроксимируются прямыми линиями в координатах Аррениуса

$\lg D^V - 1/T$, а энергия активации процесса взаимодиффузии в растворах поливинилпирролидона в воде и ПЭГ возрастает с увеличением концентрации ПВП.

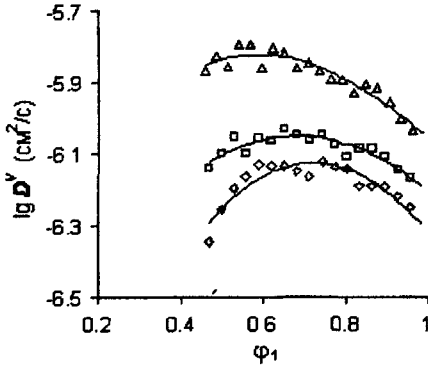


Рис. 7. Концентрационные и температурные зависимости коэффициента взаимодиффузии в системе ПВП-3/вода:
 \diamond - 25 °С, \square - 35 °С,
 Δ - 50 °С.

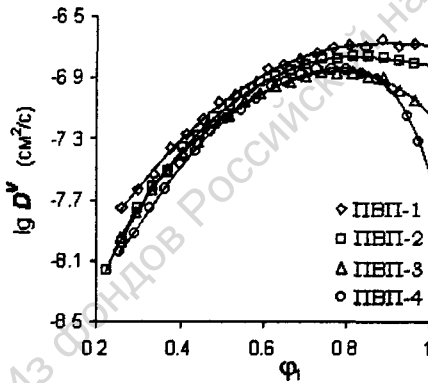


Рис. 8 Зависимость D^V в системе ПВП/ПЭГ- 400 от молекулярной массы ПВП, $T = 80$ °С.

Значения D^V и односторонних коэффициентов диффузии растворителей ($D_1 = D^V / \phi_2$), в системах ПВП/вода и ПВП/ПЭГ находятся в хорошем согласии с концентрационными зависимостями парциальных

коэффициентов самодиффузии (D_1^*) воды и ПЭГ в растворах ПВП (рис.9,10).

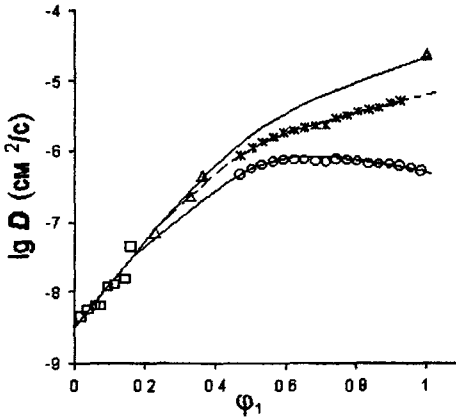


Рис. 9. Сопоставление концентрационных зависимостей D^V (o), D_1 (*), D_1^* (□) в системе ПВП-3/вода, и зависимости коэффициента диффузии воды в ПВП, определенной из кинетики сорбции-десорбции (□) и методом ЯМР ИГМП (Δ).
 $T = 25^\circ\text{C}$.

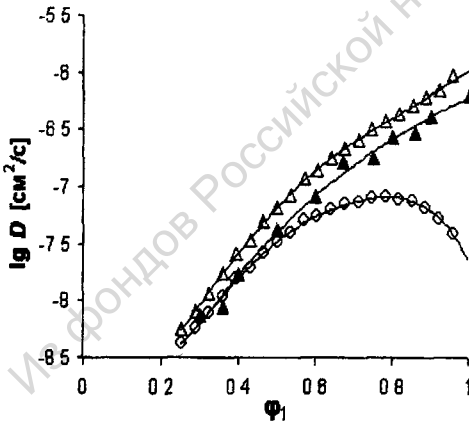


Рис. 10. Сопоставление концентрационных зависимостей D^V (o), D_1 (Δ)² и D_1^* (▲) в системе ПВП-4/ПЭГ-400.
 $T = 60^\circ\text{C}$.

¹ $D_1 = D^V / \phi_1$ – односторонний коэффициент диффузии воды

² $D_1 = D^V / \phi_2$ – односторонний коэффициент диффузии ПЭГ

Парциальный коэффициент диффузии ПВП в разбавленном растворе обратно пропорционален вязкости ПЭГ, т.е. подчиняется уравнению Стокса-Эйнштейна. В области концентрированных растворов ПВП, поведение парциального коэффициента диффузии ПЭГ согласуется с зависимостью, предсказываемой рептационной теорией диффузии в расплавах полимеров.

Следует отметить, что коэффициенты диффузии ряда лекарственных веществ (таких, например, как цитизин и пропранолол) в растворах ПВП/ПЭГ, содержащих 64% ПВП, практически совпадают с соответствующими значениями D^V и D_1^* . Это позволяет утверждать, что трансляционная подвижность низкомолекулярных веществ в диффузионных матрицах на основе адгезионных гидрогелей ПВП/ПЭГ определяется диффузионной подвижностью материала самой матрицы.

Термодинамика смещения растворов ПВП

Расчет термодинамических параметров взаимодействия в системах ПВП/вода и ПВП/ПЭГ проводился в рамках термодинамической теории диффузии с привлечением теории Флори-Хаггинса для растворов полимеров. В основе данного подхода лежит применение уравнений:

$$D^V = D_1^* \left[1 - \left(1 - \frac{P_1}{P_2} \right) \varphi_1 - 2P_1 \chi \varphi_1 \varphi_2 \right] \quad (1),$$

$$D^V = D_2^* \left[1 - \left(1 - \frac{P_2}{P_1} \right) \varphi_2 - 2P_2 \chi \varphi_1 \varphi_2 \right] \quad (2),$$

где D^V – коэффициент взаимодиффузии, D_1^* и D_2^* – парциальные коэффициенты самодиффузии растворителя и полимера, P_1 и P_2 – степени полимеризации растворителя и полимера, χ – параметр взаимодействия Флори-Хаггинса.

Использованная модель хорошо описывает диффузионные характеристики растворов ПВП в воде и ПЭГ в области составов, содержащих не более 50-60% ПВП. Расчет параметра взаимодействия по экспериментальным значениям D_1^* и D^V проводили по уравнению (1). С повышением температуры параметр χ возрастает в обеих системах. Этот факт свидетельствует о том, что системы ПВП/вода и ПВП/ПЭГ обладают нижней критической температурой растворения (НКТР), $T_{НКТР} \approx 220$ и 350 °C, соответственно.

Увеличение ММ ПЭГ в системе ПВП/ПЭГ приводит к возрастанию χ от отрицательных до положительных значений, а увеличение ММ ПВП – к понижению χ в сторону более отрицательных величин. Такой характер зависимости χ от молекулярных масс компонентов хорошо согласуется с предложенным ранее механизмом образования растворов ПВП/ПЭГ, заключающемся в водородном связывании концевых ОН-групп ПЭГ с карбонильными группами в мономерных звеньях макромолекул ПВП.

Концентрационная зависимость χ при содержании ПВП в растворах не более 50% носит относительно слабо выраженный характер (рис.14). При этом значения параметра взаимодействия в системе ПВП/ПЭГ, полученные по диффузионным измерениям, хорошо согласуются с величинами χ , рассчитанными по данным сорбции паров воды смесями ПВП/ПЭГ (рис.14).

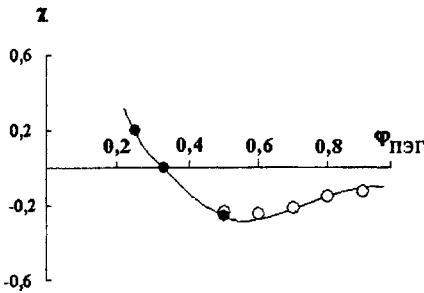


Рис. 14. Концентрационная зависимость χ в системе ПВП-4/ПЭГ-400 по диффузионным измерениям (о) и по данным сорбции паров воды системами ПВП/ПЭГ (•).

Концентрационные и температурные зависимости коэффициентов диффузии в системе ПВП/ПЭГ

Концентрационные и температурные зависимости коэффициентов диффузии в системе ПВП/ПЭГ хорошо описываются в рамках теории свободного объема. На рис.15 представлены концентрационные зависимости доли свободного объема (f) в системе ПВП-4/ПЭГ-400, рассчитанные по уравнению (3) из концентрационных зависимостей парциального коэффициента самодиффузии ПЭГ:

$$\ln \frac{D^*}{D_s^*} = B \left(\frac{1}{f_s} - \frac{1}{f} \right) \quad (3),$$

где так называемый фактор перекрывания B полагали равным 1, а в качестве стандартного состояния использовали соответствующие характеристики (D_s^* и f_s) чистого растворителя.

Из рис.15 следует, что свободный объем растворов в достаточно протяженной области составов растворов ПВП-4/ПЭГ400 удовлетворительно описывается аддитивной зависимостью.

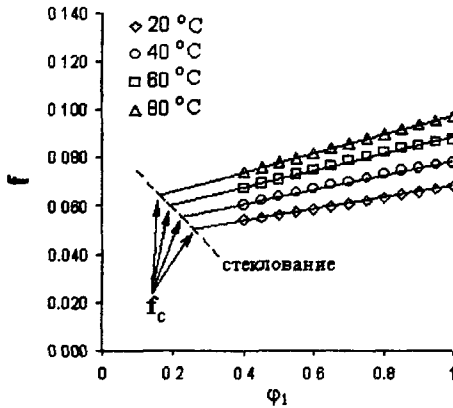


Рис.15. Концентрационная и температурная зависимости доли свободного объема в системе ПВП-4/ПЭГ-400

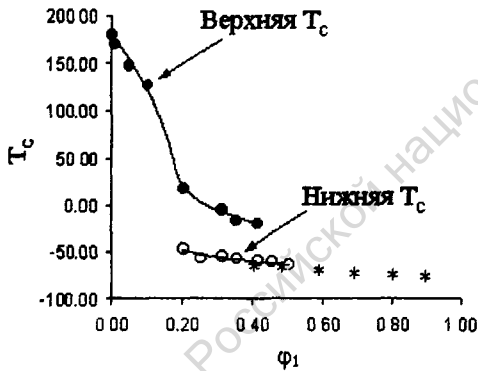


Рис.16. Концентрационная зависимость T_c в системе ПВП-4/ПЭГ-400, определенная методом температурно-модуляционного ДСК (○, ●) и по диффузионным данным (*).

Для выявления специфических особенностей диффузионных свойств растворов ПВП в ПЭГ из температурных зависимостей свободного объема (рис. 15) была определена концентрационная зависимость температуры стеклования растворов. Для этого зависимости $f_\phi(T)$ линейно экстраполировали к значению $f \approx 0,025 \pm 0,030$, характерному для свободного объема полимеров и их композиций при T_c . Результаты этих расчетов сопоставлены с данными температурно-

модуляционного ДСК на рис.16. Можно видеть, что рассчитанные значения T_c находятся в хорошем количественном согласии с низкотемпературной ветвью стеклования, с которой авторы ряда работ связывают процессы стеклования в фазе молекулярного комплекса ПВП/ЛЭГ.

В завершении этого раздела остановимся на информации, касающейся парциальных коэффициентов самодиффузии ПВП и их концентрационной зависимости. Прямая информация об этих коэффициентах извлекается из области бесконечно разбавленных растворов, где коэффициент взаимодиффузии по определению равен коэффициенту самодиффузии ПВП (рис. 7-10). Остальные значения $D_2^*(\varphi_2)$ были рассчитаны по уравнению (2) с использованием значений параметра χ , рассчитанных по уравнению (1) и обсуждавшихся выше.

Результаты расчетов приведены на рис.17 в координатах $\lg D_2^* - \lg \varphi_2$, принятых в настоящее время в физике полимеров в рамках подхода скейлинга. Известно, что при описании трансляционной подвижности макромолекул достаточно больших молекулярных масс в хороших растворителях с позиций идей скейлинга предсказывают наблюдение следующих концентрационных участков:

$$D_2^*(\varphi_2) \approx \varphi_2^{1,75}, \varphi_2^* \leq \varphi_2 \leq \varphi_2^{**} \quad (4)$$

и

$$D_2^*(\varphi_2) \approx \varphi_2^3, \varphi_2^{**} \leq \varphi_2 \quad (5).$$

Здесь φ_2^* – концентрация перекрытия клубков, граница полуразбавленных растворов; φ_2^{**} – граница концентрированных растворов. При $\varphi \geq \varphi_2^{**}$ полимерный раствор представляют как структуру, составленную из плотно упакованных блоков.

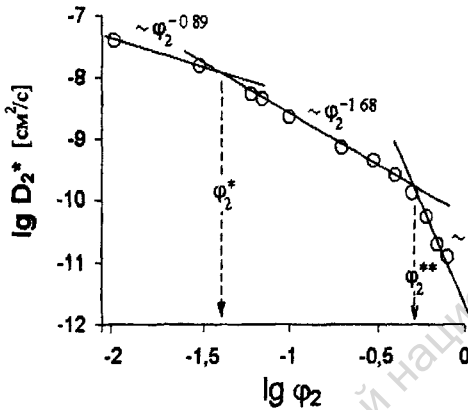


Рис.17 Концентрационная зависимость парциального коэффициента самодиффузии ПВП (D_2^*). $T=80^\circ\text{C}$.

Из зависимостей, представленных на рис.17, видно, что, в первом приближении, действительно можно выделить участки составов, изменение коэффициентов самодиффузии макромолекул ПВП в которых можно аппроксимировать зависимостями (4). Исключение составляет область $\varphi_2 \geq 0,5$, где $\alpha \geq 3$. Тем не менее, по точкам на концентрационных кривых $\lg D_2^* - \lg \varphi_2$, соответствующим переходам к режимам (4) и (5), были определены граничные концентрации φ_2^* и φ_2^{**} (стрелки на рис.17).

Структура и свойства растворов ПВП-ПЭГ.

Полученный в диссертационной работе материал позволяет разделить весь концентрационный диапазон совместимых растворов ПВП/ПЭГ на область стабильных растворов (с содержанием ПЭГ > 40%) и область концентрированных растворов ПВП (с содержанием ПЭГ < 40%), в пределах которой наблюдаются фазовые изменения, вызванные формированием водородно-связанного комплекса ПВП/ПЭГ.

Характерными чертами области концентрированных растворов ПВП в ПЭГ является резкое изменение таких свойств, как вязкость, модуль эластичности (рис.18), температура стеклования (рис.16), коэффициенты диффузии (рис.19) и энергии активации диффузии. К особенностям стадии формирования комплекса ПВП/ПЭГ относятся

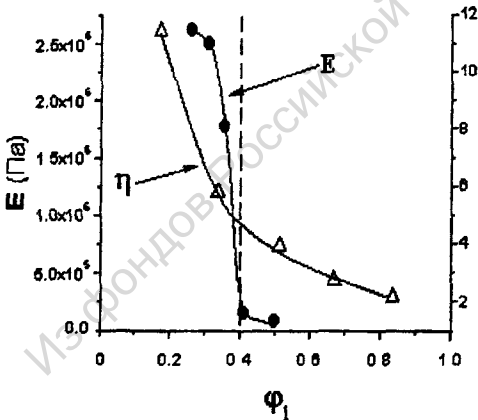


Рис.18 Концентрационная зависимость вязкости (η) и модуля эластичности (E) в системе ПВП-4/ПЭГ-400. $T=25$ °C.

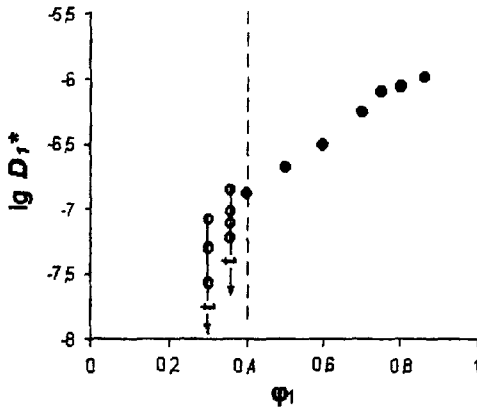


Рис.19 Концентрационная зависимость D_1^* в системе ПВП-4/ПЭГ-400. Стрелками обозначен характер изменения нестабильных во времени значений парциального коэффициента самодиффузии ПЭГ.

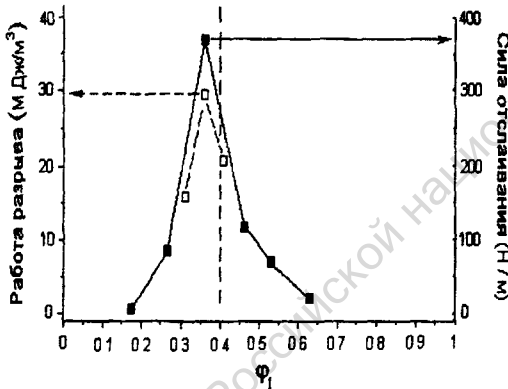


Рис.20 Концентрационная зависимость силы отслаивания и работы адгезионного разрыва растворов ПВП-4/ПЭГ-400.

также и явления «физического старения» в системе ПВП/ПЭГ, заключающиеся в медленном изменении парциальной подвижности ПЭГ в течении от 1 до 1,5 месяцев с момента образования гомогенной смеси (рис.19). Следует подчеркнуть, что адгезия в системе ПВП/ПЭГ возникает в узкой, пограничной области между стадиями комплексообразования и растворения комплекса в избытке ПЭГ (рис.20).

Таким образом, в достаточно протяженной области составов систем ПВП/ПЭГ и ПВП/вода (при содержании ПВП менее 60%) взаи-

мо- и самодиффузия компонентов в растворах удовлетворительно описывается в рамках традиционных подходов, принятых в теории свободного объема и идей скейлинга. Поскольку в ряде работ в этих системах были описаны различные виды специфических взаимодействий, полученные нами результаты позволяют предполагать, что продукты такого взаимодействия обладают достаточно высокой лабильностью. В терминах времен релаксации это означает, что время жизни ассоциатов, возникающих в растворах ПВП в воде и ПЭГ за счет водородного связывания, меньше времени диффузионной релаксации.

ВЫВОДЫ

1. Методами оптической интерферометрии, ЯМР с импульсным градиентом магнитного поля исследованы взаимо- и самодиффузия в растворах ПВП/вода и ПВП/ПЭГ в широком диапазоне температур, составов и молекулярных масс компонентов. Определены концентрационные и температурные зависимости коэффициентов взаимодиффузии и парциальных коэффициентов самодиффузии ПЭГ и воды. Рассчитаны кажущиеся энергии активации взаимо- и самодиффузии.
2. Исследована структура зон взаимодиффузии в системах ПВП/ПЭГ выше и ниже температур плавления и кристаллизации полигликолей. Показано, что механизм самопроизвольного смещения полимеров носит Фиковский характер, а фазовый состав переходных областей определяется удаленностью растворов от линий ликвидуса и бинарных кривых.
3. Диффузионными методами показан определяющий вклад концентрации концевых гидроксильных групп в молекулах ПЭГ в совместимость системы ПВП/ПЭГ. Установлено, что по признаку совместимости системы ПВП/ПЭГ.

тимости с ПВП можно выделить три группы молекулярных масс ПЭГ: I-неограниченно совместимые при $T > T_{пл}$. ПЭГ ($MM_{ПЭГ} < 1000$ г/моль); II-частично совместимые ($1000 \leq MM_{ПЭГ} \leq 3000$ г/моль); III-несовместимые ($MM_{ПЭГ} > 3000$ г/моль).

4. Показано, что трансляционная подвижность ПЭГ и воды в растворах с ПВП удовлетворительно описывается в рамках классической теории свободного объема и термодинамической теории диффузии. Рассчитаны термофлуктуационные свободные объемы растворов ПВП/ПЭГ.
5. Показано, что рассчитанные по диффузионным данным параметры взаимодействия Флори-Хаггинса, свободные энергии смешения ПВП с ПЭГ находятся в хорошем количественном согласии с данными сорбционных измерений, ДСК и диаграмм фазового равновесия.
6. Прослежена корреляционная зависимость между диффузионными характеристиками, вязкоупругими и адгезионными свойствами смесей ПВП/ПЭГ. Показано, что весь концентрационный интервал растворов ПВП/ПЭГ можно разделить на область стабильных растворов и область, в пределах которой наблюдаются фазовые изменения, вызванные формированием водородно-связанного комплекса ПВП/ПЭГ.
7. Показано, что ПВП подвергается самопроизвольной реакции термической сшивки при температурах 185-200 °С. Изучена кинетика образования термически сшитых продуктов ПВП и их взаимодействие с водой и ПЭГ.

Список работ опубликованных по теме диссертации:

1. Bairamov D.F., Markin V.S., Iordanskii A.L., Feldstein M.M.// Proceed. Intern. Symp. Control. Release Bioactive Mater., v. 26, 1999, p. 389.
2. Feldstein M.M., Bairamov D.F.// Polym. Mater. Sci. Engng, v. 82, 2000, p.365.
3. Bairamov D.F., Chalykh A.E., Feldstein M.M., Iordanskii A.L., Siegel R.A., Platé N.A.// Polym. Mater. Sci. Engng, v.82, 2000, p.7.
4. Feldstein M.M., Chalykh A.E., Vartapetian R.Sh., Kotomin S.V., Bairamov D.F., Borodulina T.A., Chalykh A.A., Kulichikhin V.G., Geschke D., Siegel R.A., Platé N.A.// Proceed. 23rd Annu. Symp. Adhesion Society, 2000, p.54.
5. Chalykh A.E., Gerasimov V.K., Razgovorova V.N., Bairamov D.F., Feldstein M.M., Siegel R.A.// Proceed.Intern. Symp. Control. Release Bioactive Mater., v. 27, 2000, p. 688.
6. Feldstein M.M., Lebedeva T.L., Chalykh A.E., Kuptsov S.A., Bairamov D.F., Platé N.A.// Proceed. Intern. Symp. Control. Release Bioactive Mater., v. 27, 2000, p.692.
7. Bairamov D.F., Chalykh A.E., Razgovorova V.M., Feldstein M.M., Siegel R.A.// Proceed. Intern. Symp. Control. Release Bioactive Mater., v. 27, 2000, p.686.
8. Vartapetian R. Sh., Chalykh A.E., Bairamov D.F., Feldstein M.M., Rittig F., Geschke D., Proceed. Intern. Symp. Control. Release Bioactive Mater.// v. 27, 2000, p. 694.
9. Bairamov D.F., Feldstein M.M., Lebedeva T.L., Chalykh A.E., Siegel R.A.// Proceed. Intern. Symp. Control. Release Bioactive Mater.// v. 27, 2000, p.381.
10. Chalykh A.E., Chalykh A.A., Bairamov D.F., Borodulina T.A., Feldstein M.M.// Proceed. 23rd Annual Meeting Adhesion Soc., 2000, p. 127.
11. Feldstein M.M., Chalykh A.E., Vartapetian R.Sh., Kotomin S.V., Bairamov D.F., Borodulina T.A., Chalykh A.A., Geschke D.// Proceed. 23rd Annual Meeting Adhesion Soc., 2000, p. 54.
12. Bairamov D.F., Feldstein M.M., Lebedeva T.L., Chalykh A.E., Siegel R.A.// Proceed. Intern. Symp. Control. Release Bioactive Mater., v.28, 2001, p. 381.

Из фондов Российской национальной библиотеки

**Заказ № 25 Объем 1 п.л. Тираж 100 экз.
Отпечатано в ООО «Петроруш».
Москва, ул. Палиха, 2а, тел. 250-92-06.**

02.00

РНБ Русский фонд

2004-4

30050

Из фондов Российской национальной библиотеки



19 А 1 2002